

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АХМЕДОВ КАМОЛИДДИН ҲАКИМОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ХОЛЕСТАЗДА ПАРЕНХИМАТОЗ АЪЗОЛАР ВА
ҚОН ТИЗИМИ СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ
ПАТОГЕНЕЗИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ахмедов Камолиддин Ҳакимович

Экспериментал холестазда паренхиматоз

аъзолар ва қон тизими структур-функционал

бузилишларининг патогенези.....

3

Ахмедов Камолиддин Ҳакимович

Патогенез структурно-функциональных

нарушений паренхиматозных органов и

системы крови при экспериментальном холестазе.....

32

Akhmedov Kamoliddin Khakimovich

Pathogenesis of structural and functional

disorders of parenchymal organs and the blood

system in experimental cholestasis.....

61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

67

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АХМЕДОВ КАМОЛИДДИН ҲАКИМОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ХОЛЕСТАЗДА ПАРЕНХИМАТОЗ АЪЗОЛАР ВА
ҚОН ТИЗИМИ СТРУКТУР-ФУНКЦИОНАЛ БУЗИЛИШЛАРИНИНГ
ПАТОГЕНЕЗИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ - 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.3.DSc/Tib909 рақам билан рўйхатга олинган.

Доктрлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталаида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Каримов Ҳамид Ёқубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Жўраева Моҳигул Азимжоновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Сатторов Жамолиддин Баҳронович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Приволжск тадқиқот тиббиёт университети
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-йй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси. 2-йй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел/факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил «_____» «_____» куни тарқатилди.

(2024 йил «_____» «_____» даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

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

Р.Дж.Усманов

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

КИРИШ (тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бугунги кунда холестаз ўтнинг ҳосил бўлиши ва ўн икки бармоқли ичак бўшлиғига чиқиши бузилиши натижасида келиб чиқсан ва жигар паренхимасида ўт пигментларининг тўпланишига олиб келадиган патологик ҳолатлиги кўрсатиб ўтилган. Ҳозирги вақтгача холестаз синдроми шошилинч жарроҳликнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Бу, биринчи навбатда, юқори касалланиш даражаси (5/1000 киши), унинг йиллик барқарор ўсиши ва операциядан кейинги юқори ўлим (4,8-45%) кўрсаткичи билан белгиланади. Маҳаллий ва хорижий клиник тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатади, «....сўнгги 45-50 йил ичидаги холелитиёз билан касалланиш ҳар 10 йилда икки баравар кўпайган. Ушбу муаммонинг нозологик шакл сифатида жиддийлиги аутопсияда вафот этганларнинг 20-25%да ўт пуфаги тошлари топилганлиги билан тасдиқланади. Ҳар йили дунё бўйлаб 2,5 миллион нафар инсонлар калькул ёз холецистит бўйича операция қилинади. Холестаз билан хасталанган беморларнинг улуши билиопанкреатодуоденал соҳа аъзолари касалликлари билан хасталанган жарроҳлик беморларнинг умумий сонининг 18% гачасидир....»¹. Шуни таъкидлаш керакки, холестаз синдроми муаммоси нафақат бундай беморларнинг асосий контингентини ташкил этувчи кекса аҳоли орасида долзарб бўлиб, у кўпинча 50 ёшдан ошган аёлларда учрайди. Етук, меҳнатга лаёқатли ёшдаги беморларнинг улуши ортиб бормоқда. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда тажриба шароитида холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини баҳолаш фундаментал тиббиёт соҳасининг олдида турган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини баҳолаш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада тажрибавий қисман холестаз ривожланишида юзага келувчи қоннинг баъзи биокимиёвий ҳамда реологик ўзгаришлари ва уларнинг патогенезини баҳолаш, тажрибавий қисман холестаз динамикасида эритроцитлардаги эркин радикалли жарёнлар фаоллиги ўзгаришини тартибини баҳолаш ҳамда тажриба шароитида ички аъзолар жигар, буйрак, талоқ, ошқозон ости бези ва ингичка ичак тузилмавий компонентларида юзага келувчи эркин радикалли жарёнлар ҳолатини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли этиологияли соматик касалликлари олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттига устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга

¹ Шахназарян, Н.Г. Актуальность проблемы механической желтухи в хирургии [Текст] / Н.Г. Шахназарян, А.М. Шахназарян // Актуальные вопросы в науке и практике. – 2019. – С. 160-166.

кўтаришда «....бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш....»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожланишириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хуқуқий 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 технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқишига йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of Indiana; University of Kansas (АҚШ); University of Rochester, Mayo Clinic, University of Johns Hopkins (АҚШ); University of Kyoto (Япония); Vrije Universiteit Brussel (Белгия); University of Turin, University of Milano-Bicocca (Италия); University of Shiraz (Эрон); Université de Rennes (Франция); Universidad de La Frontera (Чили); Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Эрон); Zunyi Medical University (Хитой); South Valley University (Миср); Universidad Nacional de Rosario (Аргентина); King's College (Буюк Британия); Lebanese University (Ливан); University of China Pharmaceutical (Хитой) ҳамда Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoas.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини шаклланишини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқиши борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: холестазнинг биомаркерлари ва уларнинг аҳамияти ва ўрни исботланган Vrije Universiteit Brussel (Белгия); катта ёшли инсонларда холестазнинг ABCB4 скрининг ўзгаришининг ўрни исботланган University of Milano-Bicocca (Италия) холестазнинг оксидланиш зўриқиши ва метохондриал ўзгаришининг ўрни ва баҳолаш Shiraz University (Эрон); жигарнинг холестатик касалликларнинг этиологияси, патогенези ва клиникаси ўрни исботланган Mayo Clinic (АҚШ); холестатазда НераRG хужайраларидан фойдаланиш ва яратишнинг аҳамияти исботланган Université de Rennes (Франция); Universidad de La Frontera (Чили); ўпканинг амилоидози натижасида оғир даражадаги холестаз ва гиперкальциемиянинг аҳамияти баҳоланган Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Эрон); ўпканинг турли касалликларидан кейинги асоратларини олдини олишда трансплантациянинг ўрни ва аҳамияти исботланган Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, Hannover Medical School (Германия) жароҳатланиш ва шикастланишдан кейинги ўпканинг тикланишини баҳолашнинг молекуляр, иммун, гуморал ва биоинженерия усулларида ёндошуви ишлаб чиқилган (Perinatal Institute (Буюк Британия); (University of Catania, Италия); экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини шаклланишини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқилган (Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Дунёда экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини шаклланишини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқиши бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: тажрибавий қисман холестаз шароитида юзага келувчи гемостаз тизими параметрлари, полиорган етишмовчилиги ва эндоген интоксикация кўрсаткичлари динамикасини асослаш; тажриба шароитида паренхиматоз аъзолар жигар, буйрак ва талоқда юзага келувчи тузилмавий ўзгаришлар динамикасини эрта ташхислаш усулларини ишлаб чиқиши.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётда мавжуд бўлган кўплаб маълумотларга қарамай, бу касалликларнинг ривожланишининг кўп жиҳатлари тўлиқ очиб берилмаган. Буларнинг барчаси биргаликда ўрганилаётган муаммонинг долзарблигини белгилайди. М.М.Магомедов бошқалар (2018) жигар етишмовчилиги билан асоратланган обструктив сариқлик билан оғриган беморларда гемостатик тизимнинг хусусиятларини ва тизимли яллигланиш реакциясининг белгиларини баҳолайди. А.Н. Беляев (2020) Обструктив сариқлик кўпинча нафакат ўткир жигар етишмовчилиги ва оғир оксидловчи стресс билан, балки паракоагуляцион жараёнларнинг устунлиги ва шаклланиши билан коагуляцион ва антикоагуляцион тизимлар захирасининг камайиши туфайли гипокоагуляциянинг ёрқин тасвирининг

ривожланиши билан бирга келади. К витаминига боғлиқ коагуляцион омилларнинг синтезининг бузилиши фонида нуқсонли тромб ҳосил бўлади. Ҳомиладорликнинг интрагепатик холестазида ҳомила юрак дисфункцияси қон зардобида ўт кислоталари концентрасиясининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу мавзу Буюк Британия олимларининг ишларида ёритилган (T. Vasavan, S. Deepak, ва бошқ 2023). А. А Мирзоева., Э. И. Гулиев (2021)лар эса ўт йўлларини дренажлаш устида илмий тадқиқотлар олиб боришган. С.В.Синьков, И.В.Жилин, И.Б.Заболотских (2017) механик сариқлик динамикасида биллурибин микдори ортиши билан жигар фаолияти ёмонлашувини, леталлик даражаси ортишини тъкидлаб ўтишдилар. М.Д.Кашаева ва бошқалар (2020) холестазнинг асосий заҳарли моддалари билирубин, ишқорий фосфатаза ва ўт кислоталари эканлигини кўрсатади, улар эритроцитларнинг сорбция хусусиятини оширишини тъкидлашди. С.В.Емелянчик, О.А.Карнюшко (2020) экспериментал холестазли оқ каламушларнинг фронтал ва париэтал кортексининг пирамидал нейронларида нейроглобиннинг тарқалиши ва таркибини ўрганиш натижаларини тақдим этади. Маҳаллий ва хорижий клиник тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатади, сўнгги 45-50 йил ичидаги холелитиёз билан касалланиш ҳар 10 йилда икки баравар қўпайган (Г.Г.Устинов, В. В.Поляков, 2016). Ушбу муаммонинг нозологик шакл сифатида жиддийлиги отопцияда вафот этганларнинг 20-25 %ида ўт пуфаги тошлари топилганлиги билан тасдиқланади. Йилига дунё бўйлаб 2,5 миллион киши калькулёз холетсистит бўйича операция қилинади. Холестаз билан хасталанган беморларнинг улуши билиопанкреатодуоденал соҳа аъзолари касалликлари билан хасталанган жарроҳлик беморларнинг умумий сонининг 18% ни ташкил қилган (Н.Г.Шахназарян, А.М.Шахназарян, 2019; А.Альванос ва бошқ., 2019). Шуни тъкидлаш жоизки, холестаз синдроми муаммоси нафақат бундай беморларнинг асосий контингентини ташкил этувчи аҳоли орасида 50 ёшдан ошган аёлларда учрайди (С.Н.Стяжкина ва бошқ., 2017).

Ўзбекистонда турли этиологик ва экологик шароитларда жигар касалликларнинг ўзгаришларнинг патоморфологик кўрсаткичларни эрта ташхислаш ва даволаш механизмларни ишлаб чиқиш бўйича қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Н.Ҳ.Абдуллаев 2015; Ҳ.Ё.Каримов 2022; 2023; Б.У.Ирискулов 2022; 2023), бироқ, экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини баҳоланмаган.

Бундан ташқари, болаларда обструктив сариқликнинг асосий сабаби ҳам холелитиёзdir: сўнгги йилларда болаларда уни аниқлаш даржаси 0,1 дан 1,0% гача ошди. Мазкур муаммони ўрганишга бағишиланган қатор илмий-тадқиқот ишларининг ўтказилиши ҳали муаммониниг ечими мукаммал эмаслигидан далолат беради. Бизнинг тадқиқотимиз ушбу саволларни ҳал қилишга бағишиланган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий тадълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси

илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.1100153 «Ички аъзоларнинг структуравий ва функционал хусусиятларини, уларнинг ангиоархитектоникасини турли ёш даврларида нормал ва турли омиллар таъсирида ўрганиш» (2018-2022 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажриба шароитида холестазда ички аъзолар ва қон тизимида юзага келувчи функционал-структур ўзгаришлар динамикаси ва уларнинг ривожланиш механизмларига патогенетик ёндошувни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий қисман холестаз ривожланишида юзага келувчи қоннинг баъзи биокимиёвий ҳамда реологик ўзгаришлари ва уларнинг патогенезини баҳолаш;

тажрибавий қисман холестаз динамикасида эритроцитлардаги эркин радикалли жарёнлар фаоллиги ўзгаришини баҳолаш;

тажриба шароитида ички аъзолар (жигар, буйрак, талоқ, ошқазон ости бези, ингичка ичак) тузилмавий компонентларида юзага келувчи эркин радикалли жарёнлар ҳолатини баҳолаш;

тажрибавий қисман холестаз шароитида шароитида юзага келувчи гемостаз тизими параметрлари ва эндоген интоксикация қўрсаткичлари динамикасини баҳолаш;

тажриба шароитида паренхиматоз аъзолар (жигар, буйрак, талоқ)да юзага келувчи структур ўзгаришлар динамикасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг обьекти сифатида 2019-2022 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлариаро марказий илмий тадқиқот лабараторясининг токсикология ва фаомакотерапия лабараториясида ва эркак жинсига мансуб 150-200 грамм оғирликдаги оқ зотсиз каламушларнинг 144 таси олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини баҳолашда оқ зотсиз каламушлар жигари, ингичка ичаги, буйраклари, талоғи ва ошқазон ости бези бўлакчаларидан тайёрланган гомогенатлар ҳамда жигари, буйраклари ва талоғидан олинган гистологик препаратлар қон, ҳамда материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини шаклланишини баҳолашда тажриба, физиологик, морфологик, физик, биокимиёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйдагилардан иборат:

жигар ва ўт йўллари патофизиологик ўзгаришлари, холестазнинг клиник симптоматика манифест шакллари, ички аъзоларда қайта тикланмас тузилмавий ўзгаришлар юзага келгандан сўнг пайдо бўлганлиги учун аксарият ҳолларда оғир асорат ва леталлик даражасининг ортиши ҳамда холестазда юзага келувчи ўзгаришлар асосланган;

қон тизими ва паренхиматоз органларда (жигар, буйрак, талоқ) холемиянинг муддати ва даражасига боғлиқ равища қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда эрта даврида шаклланадиган полиорган етишмовчилигига олиб келадиган механизмлар тизимли тартибда аниқланган;

патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланаётганлиги, эркин радикалли жарёнлар етакчилик қилаётганлиги, липидларнинг перикисли оксидланиш/антиоксидант тизим ҳам жалб қилинганлиги, яъни оксидацион стресс кечайданлиги исботланган;

тажрибада қоннинг реологик хусусиятларини турли босимларда кузатганимизда унинг динамик қовушқоғлиги ва силжиш тезлигидаги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиши деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик капиллярларда кузатилаётганлиги исботланган;

тажриба шароитда органларнинг ангиоархитектурасининг бузилиши липидлар перикисли оксидланишининг кучайишига, жигар ва буйраклар тўқималарида перикисли оксидланиш/антиоксидант тизимининг номутаносиблигига олиб келиши ва бу жараёнлар буйракларда прогрессив кечиши ҳамда гемостаз тизимининг параметрлари баҳоланганда улар интоксикация даражаси ва давомийлигига боғлиқ равища гипо ва гиперкоагуляция кузатилиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

жигардан ташқари ўт йўлларининг қисман холестазда ички аъзоларда функционал ва тузилмавий ўзгаришлар динамикаси баҳоланган;

полиорган етишмовчиликлар (ПОЕ)ни олдини олишга сабаб бўлувчи профилактика ва даволаш чора-тадбирлари учун фундаментал асос сифатида хизмат қилиш тартиби баҳоланган;

патогенезнинг етакчи занжири ҳисобланган эркин радикалли жарёнларни ингибирлаш, антиоксидант субстрат ва ферментлар миқдори (фаоллиги)ни стимуллаш орқалиларни эришилиш мумкинлиги тажрибада патогенетик асосслаб берилган;

органлардаги ангиоархитектурасининг бузилиши ЛПО нинг кучайишига ва ЛПО/АОХ тизимидағи номутаносибликка олиб келши ва бу жигар, талоқ ва буйрак тўқималарида кўпроқ намоён бўлиши, айниқса ушбу жараёнлар буйракларда прогрессив кечши тажрибалар ёрдамида кўрсатиб берилган;

гемостаз тизимининг параметрлари баҳоланганда улар интоксикация даражаси ва давомийлигига боғлиқ равища тўлқинсимон ўзгариши холестазнинг бошлангич даврида (эндоген интоксикация камроқ) гиперкоагуляция, тадқиқот сўнгидаги (интоксикасия кучайгач) эса, гипокоагуляция кузатилиши исботланган;

тажриба шароитида паренхиматоз аъзолар (жигар, буйрак, талоқ)даги деструктив ўзгаришларни ўрганиш шуни кўрсатдиги, холестазнинг даражаси (қисман ёки тўлиқ) ҳамда давомийлиги ортишига мос равища чукурлашиб боради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услугубий жиҳатдан

тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган тажриба, физиологик, морфологик, физик, биокимиёвий ва статистик тадқиқот усуллар асосида тажриба холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқиши халқаро ҳамда маҳаллий муаллифлар маълумотлари билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, қон тизими ва паренхиматоз аъзолардан жигар, буйрак, талоқда холемия муддати ва даражасига боғлиқ равишда қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда полиорган етишмовчилигига олиб келиши механизмлари, патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланаётганлигини ҳамда эркин радикалли жарёнлар етакчилик қилётганлиги, ЛПО/АОХ тизими ҳам жалб қилинганлиги, оксидацион стресс кечайдиги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиш кузатилган. Бу эса оқибатда деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик каппиллярларда кузатилаётганлиги, холестазнинг даражаси (қисман ёки тўлиқ) ҳамда давомийлиги ортишига мос равишда чуқурлашиб боришининг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки жигардан ташқари ўт йўлларининг қисман холестазда ички аъзоларда функционал ва структуравий ўзгаришлар динамикаси ўрнатилди. Ўрнатилган бу қонуниятлар юзага келиши мумкин бўлган асоратлар, полиорган етишмовчиликлар(ПОЕ)ни олдини олишга сабаб бўлувчи профилактика ва даволаш чора-тадбирлари учун фундаментал асос сифатида хизмат қилиши мумкин. Бунда энг аввало патогенезнинг етакчи занжири ҳисобланган эркин радикалли жарёнларни ингибирлаш, антиоксидант субстрат ва ферментлар миқдори (фаоллиги)ни стимуллаш орқали эришилиш мумкинлиги тажрибада патогенетик асослаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент тиббиёт академияси эксперт кенгашининг 2024 йилдаги 5 январдаги 11/046-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муасссаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясининг 2024 йилдаги 5 январдаги 11/046-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

Биринчи илмий янгилик: жигар ва ўт йўллари патофизиологик ўзгаришлари, холестазнинг клиник симптоматика манифест шакллари, ички аъзоларда қайта тикланмас тузилмавий ўзгаришлар юзага келгандан сўнг пайдо бўлганлиги учун аксарият ҳолларда оғир асорат ва леталлик даражасининг ортиши ҳамда холестазда юзага келувчи ўзгаришлар

асослангани Республика эпидемиология, микробиология, юқумли ва празитар касалликлар илмий амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 11.07.2023 йилдаги 65-сон, Андижон давлат тиббиёт институти бўйича 23.09.2023 йилдаги 93/1-сон, Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 23.07.2023 йилдаги 4341-сон ҳамда Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 09.10.2023 йилдаги 34/И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат*: жигардан ташқари ўт йўлларининг қисман холестазда ички аъзоларда аксарият паренхиматоз органларда функционал ва тузилмавий ўзгаришлар динамикаси юзага келтиришни бартараф қилиш орқали организмнинг функционал тузилмалаларни ўзгаришини олдини олиш таъминлаш ҳамда полиорган етишмовчиликларни олдини олишга сабаб бўлувчи профилактик ва даволаш чора-тадбирлари учун фундаментал асос сифатида хизмат қилиш тартибини ишлаб чиқиш орқали ташхислаш тартибини яхшилаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*: жигар ва ўт йўллари патофизиологик ўзгаришлари, холестазнинг клиник симптоматика манифест шакллари, ички аъзоларда қайта тикланмас тузилмавий ўзгаришлар юзага келгандан сўнг пайдо бўлганлиги учун аксарият ҳолларда оғир асорат ва леталлик даражасини олдини олиш мақсадида бир кунлик даволаш учун ўртacha 120000 сўм, бир курс даволаш учун 1440000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса*: жигар ва ўт йўлларида юзага келган ўзгаришлар, холестазнинг ички аъзоларда қайта тикланмас тузилмавий ўзгаришлар юзага келгандан сўнг пайдо бўлганлиги оғир асорат ва леталлик даражасини олдини олиш учун бир нафар пациент ҳисобига бюджет маблағларини 1440000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: қон тизими ва паренхиматоз органларда (жигар, буйрак, талоқ) холемиянинг муддати ва даражасига боғлиқ равища қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда эрта даврида шаклланадиган полиорган етишмовчилигига олиб келадиган механизmlар тизимли тартибда аниқлангани Республика эпидемиология, микробиология, юқумли ва празитар касалликлар илмий амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 11.07.2023 йилдаги 65-сон, Андижон давлат тиббиёт институти бўйича 23.09.2023 йилдаги 93/1-сон, Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 23.07.2023 йилдаги 4341-сон ҳамда Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 09.10.2023 йилдаги 34/И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат*: қон тизими ва паренхиматоз органлар, жигар, буйрак, талоқда холемия муддати ва даражаси боғлиқ равища қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда эрта даврида шаклланадиган полиорган етишмовчилигига олиб келиши механизmlарининг тизимли тартибда очиб бериш натижасида хасталикни эрта ташхислаш орқали унинг натижасида юзага келадиган асоратларнинг олдини олишга шароит яратилганлиги ва хасталикни самарли даволаш тизимини шакллантиришга асос бўлиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини

яхшилаш ва ногиронликни олдини олишга асос бўлган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*: қон тизими ва паренхиматоз органлар, жигар, буйрақ, талоқда холемия муддати ва даражаси боғлиқ равища қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда эрта даврида шаклланадиган полиорган етишмовчилигига олиб келиши механизмларининг тизимли тартибида очиб бериш учун бир пациентда юзага келган ўзгаришларни олдини олиш мақсадида бир кунлик даволаш учун ўртacha 120000 сўм, бир курс даволаш учун 1440000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса*: қон тизими ва паренхиматоз органлар, жигар, буйрак, талоқда холемия муддати ва даражаси боғлиқ равища қайта тикланмас ўзгаришларга ҳамда эрта даврида шаклланадиган полиорган етишмовчилигига олиб келиши механизмларининг тизимли тартибида очиб бериш натижасида бир нафар пациентни ҳисобига бир курс даволаш учун бюджет маблағларини 1440000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланаётганлиги, эркин радикалли жарёнлар етакчилик қилаётганлиги, липидларнинг периксли оксидланиш/антиоксидант тизим ҳам жалб қилинганлиги, яъни оксидацион стресс кечайданлиги исботлангани Республика эпидемиология, микробиология, юқумли ва празитар касалликлар илмий амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 11.07.2023 йилдаги 65-сон, Андижон давлат тиббиёт институти бўйича 23.09.2023 йилдаги 93/1-сон, Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 23.07.2023 йилдаги 4341-сон ҳамда Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 09.10.2023 йилдаги 34/И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат*: патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланаётганлиги ҳамда эркин радикалли жарёнлар етакчилик қилаётганлиги, липидларнинг периксли оксидланиш натижасида юзга келадиган ўзгаришларни олдини олиш ва организмда кечадиган функционал ўзгаришларни олдини олишга асос бўлишнинг механизми яратилганлиги билан асосланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*: патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланаётганлиги ҳамда эркин радикалли жарёнлар етакчилик қилаётганлиги, липидларнинг периксли оксидланиш ёки антиоксидант тизим ҳам жалб қилинганлиги, яъни оксидацион стресс кечайданлигини исботлаш, бир пациентда юзага келган ўзгаришларни олдини олиш мақсадида бир кунлик даволаш учун ўртacha 120000 сўм, бир курс даволаш учун 1440000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса*: патогенетик занжирда организмда ўт кислоталари таъсирида эндоген интоксикация ривожланишини олдини олиш мақсадида бир нафар пациент ҳисобига бюджет маблағларини 1440000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: тажрибада қоннинг реологик хусусиятларини турли босимларда кузатганимизда унинг динамик қовушқоқлиги ва силжиш

тезлигидаги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиши деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик капиллярларда кузатилаётганлиги исботлангани Республика эпидемиология, микробиология, юқумли ва празитар касалликлар илмий амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 11.07.2023 йилдаги 65-сон, Андижон давлат тиббиёт институти бўйича 23.09.2023 йилдаги 93/1-сон, Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 23.07.2023 йилдаги 4341-сон ҳамда Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 09.10.2023 йилдаги 34/И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* тажрибада қоннинг реологик хусусиятларини турли босимларда кузатганимизда унинг динамик қовушқоқлиги ва силжиш тезлигидаги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиши деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик капиллярларда кузатилаётганлигигини кейинчалик оғир асорталарни юзага келтиришни олдини олишга қартилган профилактик ва даволаш тартибини ишлаб чиқишига асос бўлган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* тажрибада қоннинг реологик хусусиятларини турли босимларда кузатганимизда унинг динамик қовушқоқлиги ва силжиш тезлигидаги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиши деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик капиллярларда юзга келишини олдини олиш, бир пациентда бир кунлик даволаш учун ўртacha 120000 сўм, бир курс даволаш учун 1440000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса:* тажрибада қоннинг реологик хусусиятларини турли босимларда кузатганимизда унинг динамик қовушқоқлиги ва силжиш тезлигидаги ўзгаришлар кичик босимларда яққол намоён бўлиши деструктив ўзгаришлар кўпроқ кичик капиллярларда юзга келишини олдини олиш учун бир нафар пациент ҳисобига бюджет маблағларини 1440000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

бешинчи илмий янгилик: тажриба шароитда органларнинг ангиоархитектурасининг бузилиши липидлар перикисли оксидланишининг кучайишига, жигар ва буйраклар тўқималарида перикисли оксидланиш/антиоксидант тизимининг номутаносиблигига олиб келиши ва бу жараёнлар буйракларда прогрессив кечиши ҳамда гемостаз тизимининг параметрлари баҳоланганда улар интоксикация даражаси ва давомийлигига боғлиқ равишда гипо ва гиперкоагуляция кузатилиши исботлангани Республика эпидемиология, микробиология, юқумли ва празитар касалликлар илмий амалий тиббиёт марказининг Қашқадарё филиали бўйича 11.07.2023 йилдаги 65-сон, Андижон давлат тиббиёт институти бўйича 23.09.2023 йилдаги 93/1-сон, Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 23.07.2023 йилдаги 4341-сон ҳамда Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 09.10.2023 йилдаги 34/И-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:* тажриба шароитида органлар ангиоархитектурасининг бузилиши, липидларнинг перикисли оксидланиш ҳамда антиоксидант химоя тизимдаги номутаносиблигининг

жигар ва буйрак тўқималарида намоён бўлиши, ушбу жараёнларнинг буйракларда фаол кечиши ҳамда гемостаз тизимининг параметрлари баҳоланганда интоксикация даражаси ва давомийлигига боғлиқ равища гипер-, гипокоагуляция кузатилишининг исботлаш орқали самарали ташхислаш ва даволаш тартибининг самарадорлиги баҳоланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги*: тажриба шароитида органлар ангиоархитектурасининг бузилиши, липидларнинг периксли оксидланиш ҳамда антиоксидант ҳимоя тизимдаги номутаносибликнинг жигар ва буйрак тўқималарида намоён бўлиши, ушбу жараёнларнинг буйракларда фаол кечиши ҳамда гемостаз тизимининг параметрлари баҳолаш учун бир пациентда юзага келган ўзгаришларни олдини олиш мақсадида бир кунлик даволаш учун ўртача 120000 сўм, бир курс даволаш учун 1440000 сўмни иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса*: тажриба шароитида органлардаги ангиоархитектурасининг бузилиши липидларнинг периксли оксидланишининг кучайиши ва липидларнинг периксли оксидланиш/антиоксидант тизимдаги номутаносиблик олдини олиш мақсадида бир нафар пациент ҳисобига бюджет маблағларини 1440000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олттита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 165 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бажарилган тадқиқотлар долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, обьекти ва предмети тавсифланган, шу тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган илмий ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Холестаз этиологияси ва патогенези ҳақида замонавий қарашлар» деб номланган биринчи бобида тажрибавий холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал

бузилишларининг этиологияси, патогенетик хусусиятларига таъсир қилувчи омилларнинг ўрни ва аҳамияти ёритилган хорижий ва маҳаллий илмий нашрларнинг аналитик таҳлили келтирилган. Холестаз этиологияси ва патогенези ҳақида замонавий қарашлар, ташхислаш усуллари, жигардан ташқари ўт йўлининг тўлиқ ва қисман обструкцияси ва гемостаз тизими ва унинг холестаз вақтида организмдаги ўрни ҳақидаги маълумотларнинг етарли эмаслиги, ушбу патологиянинг ечимини топилмаганлиги инобатга олинган ҳолда мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг **«Тажрибавий холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенезини илмий асослашга қартилган тадқиот материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи боби З босқичда олиб борилган. Биринчи босқичда тажриба ҳайвонлари танланган, ССВ ҳузуридаги Этик қўмитадан лаборатория ҳайвонларида тажрибалар ўтказиш учун ёзма рухсатнома олинган, лаборатория ҳайвонлари гуухларга тақсимланган, гурухлар бир бирига репрезентатив бўлган, тадқиқотлар рандомизацияланган бўлган. Иккинчи босқичда лаборатория ҳайвонлари гурухларига қараб, тажрибаларга жалб этилган. Учинчи босқичда тажрибалар якунланган, бунинг учун каламушларда ўт йўли қисман боғланган, кейин эса этик тамойилларга риоя қилган ҳолда жонсизлантирилган, таҳлиллар учун қон, морфологик текширишлар учун ички аъзолар бўлакчалари олинган. Тажрибалар тугагач, барча жонсизлантирилган лаборатория ҳайвонлари утилизация қилинган. Тажрибани бажариш жараёнида биологик хавфсизлик қоидалари ва лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойилларига қатъий риоя этилган. Шундан сўнг олинган маълумотлар тизимланган, статистик ишланган, талқин ва таҳлил қилинган. Натижалар тегишли жадваллар, диаграммалар кўринишида тайёрланган, ёзилган, диссертация ҳолатига келтирилган.

Экспериментал тадқиқотлар учун эркак жинсидаги, 150-200 г оғирликдаги оқ зотсиз каламушлар танланди. Барча лаборатория ҳайвонлари битта виварийдан олинган ва бир-хил ёшда бўлган. Ушбу вояга етган (3 ойлик) оқ зотсиз каламушлар нисбий намлиқ (50-60%), ҳарорат (19-22°C) ва ёруғлик режимида (12 соат қоронғулик ва 12 соат ёруғлик режимида) стандарт виварий шароитида сақланган. Лаборатория ҳайвонлари стандарт виварий озиқ-овқат рационини тузишда Н.А.Нуралиев ва ҳаммуал. [2016] услубий қўлланмасида кўрсатилган тавсиялардан келиб чиқилган. Лаборатория ҳайвонларини сақлаш, жонсизлантириш ва анатомик ёришда барча биологик хавфсизлик қоидалари ва лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг этик тамойилларига қатъий риоя қилинган.

Олинган материални статистик қайта ишлаш анъанавий вариацион статистика усуллари ёрдамида «Excel» дастуридан фойдаланиб, амалга оширилган. Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш қўйидаги параметрларни ҳисоблаш билан амалга оширилди: ўртача арифметик катталиқ (M), ўртача арифметик хато (m), Фарқлар аҳамияти Фишер-

Стьюент мезони бўйича (Р) аниқланган. Агар эҳтимоллик даражаси $P < 0,05$ бўлса, кўрсаткичлар орасидаги фарқлар ишонарли, деб ҳисобланган. Статистик ишлов «Pentium IV» процессорлари асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурй таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Тадқиқотларни ташкил қилиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларидан фойдаланилган.

Диссертациянинг «Тажрибавий жигардан ташқари қисман холестазда қоннинг баъзи биокимёвий параметрлари ва реологик ўзгаришлари динамикаси тавсифи» деб номланган учинчи бобида тажриба учун олинган асосий ва назорат гурухидаги оқ зотсиз каламушларда экстрагепатик холестазнинг ривожланиш динамикасида тадқиқот ҳайвонларнинг қон зардобида сезиларли ўзгаришлар қайд этилган. Шундай қилиб, экстрагепатик холестазнинг ривожланиш динамикасида тадқиқот ҳайвонларнинг қон зардоби биокимиёвий параметрларида сезиларли ўзгаришлар қайд этилади, бу гиперферментемия (трансферазалар ва ишқорий фосфатаза миқдорлари ортиши), гипербилирубинемия (айниқса бевосита билурибин ҳисобига) ва гиперхолестеринемия билан намоён бўлади. Қондаги мочевина креатинин миқдорлари ошган бўлса, глюкоза миқдори эса аксинча камаганлигини кузатишими мумкин. Агар цитолитик жараёнлар 3-куни ва айниқса, 7-15-кунларда ифодаланган бўлса, унда ишқорий фосфатаза, холестерин ва билирубин даражасининг ортиши тажрибанинг 3-кунида содир бўлди. Бу ўзгаришлар жигарнинг патологик жараёнда иштирок этишини кўрсатиб, конъюгациялаш, заарсизлантириш, метаболик ва бошқа функциялари бузилади ҳамда табиий равишда уларни коррекция қилишни талаб қиласди. Олинган натижалар гурухлар ичидаги ва гурухлараро солиштирма таҳлил қилинган.

Экспериментал холестазда қоннинг динамик қовушқоқлигини ўрганиш қон оқимига қўлланиладиган босимнинг деярли барча қийматларида сезиларли ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди.

Тажриба бошлангандан бир кун ўтгач, назорат ва тажриба ҳайвонлари гурухида ҳам оқимнинг силжиш тезлигининг пасайиши ва динамик қон қовушқоқлигининг ошиши билан ифодаланган.

Қоннинг реологик хусусиятларидаги ўзгаришларнинг умумий табиати жигар билан бевосита боғлиқ бўлмаган ички органлар ва тўқималарни патологик жараёнга жалб қилишнинг муҳим сабабларидан бирига айланади.

Қон реологик хусусиятлари ўзгаришининг бундай динамикаси микроциркуляция дисорганизациясини ва “капилляр-хужайра” даражасида газ алмашинувининг бузилишини қучайтиради. Қон қовушқоқлигининг ошиши билан боғлиқ ҳолда, қон оқимининг чизиқли тезлигининг секинлашиши токсик метаболитларнинг тўпланишини оширади, бу эса организмнинг интоксикациясини оширади. Шунинг учун қоннинг ўзгарган реологик хусусиятларини тузатиш организмнинг детоксификация тизимининг асосий органи бўлган жигар патологияси шароитида муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Диссертациянинг «Тажрибавий холестаз динамикасида эритроцитлар ва ички аъзолар липидларнинг перикисли оксидланиш/антиоксидант ҳимоя тизимининг тавсифи» деб номланган тўртинчи бобида жигардан ташқари қисман холестаз динамикасида эритроцитларда пероксили оксидланиш жарёнлари кучайиб, МДА миқдори таҳлил қилиб кўрилганда унинг кескин ортганлигини, антиоксидант ҳимоя тизими ферментлари ҳисобланган СОД ва каталаза фаоллиги сўнишини кўришимиз мумкин. Бу эса эритроцитларда липид пероксидланиш жарёнлари кучаганлиги, универсал шикастлантирувчи эркин радикалли жарёнлар, яъни оксидацион стресс бошланганлигидан далолат беради (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Тадқиқот ҳайвонлари эритроцитларида ЛПО/АОХ миқдори (нмоль/мг оқсил) ($M \pm m$)¹

Гурухлар ва тадқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	МДА	КАТ	СОД
Интакт		0,008±0,002	0,020±0,003	2,821±0,4
Обтурация, сўнг:				
1 кун	Назорат	0,009±0,006 ^a	0,018±0,0023	2,817±0,3 ^a
	Тажриба	0,014±0,005 ^{a,б}	0,015±0,0015 ^{a,б}	1,878±0,16 ^{a,б}
3 кун	Назорат	0,010±0,06	0,019±0,003	2,778±0,12
	Тажриба	0,032±0,003 ^{a,б}	0,012±0,013 ^{a,б}	1,409±0,14
7 кун	Назорат	0,009±0,004	0,022±0,0014	2,827±0,5 ^a
	Тажриба	0,054±0,003 ^{a,б}	0,009±0,001 ^{a,б}	0,805±0,4 ^{a,б}
15 кун	Назорат	0,008±0,006	0,021±0,004 ^a	2,818±0,06 ^a
	Тажриба	0,071±0,005 ^{a,б}	0,007±0,006 ^{a,б}	0,671±0,03 ^{a,б}

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P < 0,05$); а- интакт гуруҳдан, б - назорат гуруҳидан.

Иммун тизимида мансуб талоқ гомогенатида липидларнинг перикисли оксидланиш/антиоксидант ҳимоя тизимининг маҳсулотлари текшириб кўрилганда жигардан ташқари қисман холестазда тадқиқотнинг 3-кунидан бошлаб сезиларли ўзгарганлиги кузатилганлиги, тадқиқотнинг барча муддатларида МДА миқдори ортганлигини, каталаза ва супероксиддисмутаза ферментлари фаоллигининг эса камайганлиги кузатилган. Бу эса ўз навбатида ушбу аъзода ҳам оксидацион стрес кетаётганлигини ҳамда бу жарёнга иммун тизими ҳам аралашганлигини курсатади (2-жадвалга қаранг).

Жигар, буйрак, ошқозон ости беzi ва ингичка ичак гомогенатларида МДА таркибининг таҳлили ҳайвонларнинг сохта (назорат) гуруҳида лапораториядан 1 кун ўтгач сезиларли ўсишни кўрсатди.

2-жадвал

**Тадқиқот ҳайвонлари талоғида ЛПО/АОХ миқдори (нмоль/мг оқсил)
(M±m)¹**

Гурухлар ва таъдқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	МДА	КАТ	СОД
Интакт		0,76±0,03	1,11±0,14	0,92±0,15
Обтурация, сўнг:				
1 кун	Назорат	0,88±0,05 ^a	1,10±0,23 ^a	0,90±0,33 ^a
	Тажриба	0,94±0,07 ^{a,b}	1,07±0,17 ^{a,b}	0,76±0,12 ^{a,b}
3 кун	Назорат	0,83±0,11 ^a	1,12±0,18 ^a	0,94±0,15 ^a
	Тажриба	1,58±0,09 ^{a,b}	0,91±0,10 ^{a,b}	0,71±0,16 ^{a,b}
7 кун	Назорат	0,79±0,08 ^a	1,09±0,14 ^a	0,90±0,23 ^a
	Тажриба	1,45±0,31 ^{a,b}	0,78±0,07 ^{a,b}	0,55±0,24 ^{a,b}
15 кун	Назорат	0,75±0,15 ^a	1,08±0,16 ^a	0,88±0,33 ^a
	Тажриба	1,03±0,17 ^{a,b}	0,66±0,05 ^{a,b}	0,62±0,11 ^{a,b}

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P<0,05$); а - интакт гурухдан, б - назорат гурухидан

Жигардан ташқари қисмаги холестазли каламушларда жигар, буйрак, ошқозон ости бези ва ингичка ичак гомогенатларида МДА даражасини таҳлил қилиш ўрганилаётган тўқималарда липид пероксидланиш жараёнларининг кучайганлигини кўрсатди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

**Тадқиқот ҳайвонлари гомогенатида МДА миқдори (нмоль/мг оқсил)
(M±m)**

Гурухлар ва тадқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	Жигар	Буйраклар	Ошқазон ости бези	Ингичка ичак
Интакт		0,104±0,005	0,098±0,004	0,055±0,003	0,038±0,002
Обтурация, сўнг:					
1 кун	Назорат	0,126±0,006 ^a	0,115±0,003	0,076±0,004 ^a	0,043±0,003
	Тажриба	0,166±0,005 ^{a,b}	0,268±0,005 ^{a,b}	0,161±0,012 ^{a,b}	0,041±0,002
3 кун	Назорат	0,116±0,016	0,122±0,043	0,055±0,002	0,046±0,004
	Тажриба	0,280±0,013 ^{a,b}	0,300±0,012 ^{a,b}	0,052±0,002	0,081±0,005 ^{a,b}
7 кун	Назорат	0,102±0,007	0,103±0,004	0,065±0,002 ^a	0,041±0,002
	Тажриба	0,228±0,008 ^{a,b}	0,241±0,003 ^{a,b}	0,106±0,005 ^{a,b}	0,044±0,003

15 кун	Назорат	0,101±0,006	0,107±0,002 ^a	0,056±0,002 ^a	0,039±0,002
	Тажриба	0,165±0,009 ^{a,б}	0,218±0,008 ^{a,б}	0,112±0,005 ^{a,б}	0,035±0,002

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P<0,05$); а- интакт гуруҳдан, б - назорат гуруҳидан.

Шундай қилиб, жигардан ташқари холестазли каламушларнинг жигар гомогенатида гиперлипид пероксидацияси кузатилади, бу модел чақирилгандан сўнг 3-7 кун ўтгач яққол кузатилади.

Буйрак гомогенатида МДА даражасини ўрганиш, моделни чақиришдан 1 кун ўтгач, назорат кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли -132,5% га ўсишни кўрсатди.

Ошқозон ости бези тўқималарида бундай ўзгаришлар экспериментнинг дастлабки босқичларида ЛПО нинг компенсацион кучайиши билан боғлиқ бўлиб, ўт йўлининг боғланишига жавобан ўт йўлидаги босимнинг ошиши туфайли, кейинчалик экспериментал ҳайвонларнинг организмида ривожланаётган тизимли ўзгаришлар туфайли ошқозон ости бези тўқималарида деструктив жараёнларни фаоллашса, 3 кунлардан кейин эса мослашади ва ЛПО нормаллашишини таъминлайди.

Ингичка ичак тўқималарида МДА даражасининг ўзгариши аввалги органдан бироз фарқ қиласи. Шундай қилиб, экстрагепатик холестаз чақирилгандан 1 кун ўтгач, ингичка ичакнинг шиллиқ қаватида МДА даражасида ҳеч қандай махсус ўзгаришлар кузатилмади. Фақат 3 кундан сўнг биз ингичка ичакнинг шиллиқ қаватида МДА таркибининг 75,2% га ошишини қайд этдик ($P<0,001$).

Бинобарин, экстрагепатик холестазли каламушларнинг ингичка ичак шиллиқ қавати моделни чақиргандан атиги 3 кун ўтгач кучайган липид пероксидасияси билан ифодаланди.

Шундай қилиб, экстрагепатик холестаз қорин бўшлиғи органларида ЛПО нинг яққол кучайиши билан тавсифланади. Жигардаги энг катта ўзгаришлар жигардан ташқари холестазнинг ривожланиши 3-7 кунида, буйракларда - тадқиқотнинг барча даврларида, ошқозон ости бези учун - 1, 7 ва 15 кундан кейин, ингичка ичакда - фақат 3 кундан кейин характерлидир. Бу обструктив сариқлик билан оғриган bemорларда ушбу органларнинг ҳолатини мунтазам кузатиш зарурлигини тақозо этади.

СОД ва каталаза ферментатив АОҲда муҳим рол ўйнайди. Назорат гуруҳидаги ҳайвонларда эритроцитларда ҳамда жигар, буйраклар, ошқозон ости бези ва ингичка ичак ҳужайралари гомогенатларида СОД фаоллигини ўрганиш унинг лапоратомиядан кейин фаоллашиши тенденциясини кўрсатди (4-жадвалга қаранг).

Шу билан бирга, экстрагепатик холестазли каламушларда ўрганилаётган органларда фермент фаоллиги турли йўналишларда ўзгарган.

Шундай қилиб, экспериментал ҳайвонларнинг эритроцитларида СОД фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатди, жигардан ташқари қисман холестаз чақирилгандан 1 кундан сўнг 1,5 марта камайди, тадқиқотнинг 3-кунида эса бу камайиш 1,9 марта етди. Эритроцитлардаги ушбу фермент

тадқиқотнинг 7-15 кунларида мос равишида 3,5 ва 4,2 мартагача камайди (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Тадқиқот ҳайвонлари гомогенатида СОД фаоллиги (Ш.б./дақ. мг/оқсил) (M±m)

Гурухлар ва таъдқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	Жигар	Буйраклар	Ошқозон ости бези	Ингичка ичак
Интакт		10,906±1,411	4,853±0,499	12,296±0,538	10,831±0,490
Обтурация, сўнг:					
1 кун	Назорат	11,984±0,646	5,88±0,746	13,740±0,546	11,739±0,616
	Тажриба	7,128±0,312 ^{a,б}	5,99±0,381	7,043±0,166 ^{a,б}	7,350±0,338 ^б
3 кун	Назорат	10,731±0,275	5,34±0,855	10,128±0,594 ^a	11,154±0,973
	Тажриба	10,943±0,351	7,36±0,416	9,236±0,604 ^a	10,090±0,669
7 кун	Назорат	10407±1,127	4,910±0,704	12,744±0,853 ^a	10,284±0,417
	Тажриба	9,181±0,571	3,120±0,161 ^a	12,457±0,918	8,42±0,630 ^б
15 кун	Назорат	10,965±1,021	4,84±0,615	12,082±0,320 ^a	10,407±0,705
	Тажриба	7,444±0,488 ^{a,б}	5,60±0,347	10,338±0,567 ^{a,б}	10,207±0,553

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P<0,05$); а- интакт гурухдан, б - назорат гурухидан.

Жигар гомогенатида СОД фаоллигини ўрганиш унинг назорат каламушлари кўрсаткичларига нисбатан экстрагепатик холестаз моделини чақиргандан 1 кундан кейин 40,5% га ($P<0,001$) камайганлигини кўрсатди. Бироқ, кейинчалик (3 кундан кейин) СОД фаоллиги олдинги даврдаги қийматларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 53,4% га ошиди ва каламушларнинг назорат ва интакт гурухлари параметрларига яқинлашди.

Тажриба охирида (15 кундан кейин) ўрганилган кўрсаткич стандарт параметрлардан 32,1% га статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлди. Уни камайтириш механизмларидан бири холестазнинг узоқ муддатли давом этиши натижасида жигарда фибротик ўзгаришларнинг ривожланиши деб тахмин қилиш мумкин. Жигардан фарқли ўлароқ, буйрак гомогенатида СОД фаоллигининг ўзгариши кўпроқ фаоллашув орқали намоён бўлди. Ошқозон ости безидаги СОД фаоллигини ўрганиш унинг сўнишини фақат тажрибанинг дастлабки босқичларида кўрсатди. Ингичка ичак шиллик қаватидаги СОД фаоллигини ўрганиш унинг ўзгаришларининг тўлқинланишини кўрсатди.

Ҳайвонларнинг назорат гурухидаги бошқа АОХ ферменти каталаза фаоллигини ўрганиш тажрибанинг 1-3-кунларида ўрганилган барча

тўқималарда унинг фаоллиги ошишига мойиллигини кўрсатди (4-жадвалга қаранг).

Шу билан бирга, экстрагепатик холестазли каламушларда ўзгариш яққол бўлган. Моделни чақирилгандан 1 кун ўтгач, эритроцитларда каталаза фаоллиги текшириб кўрилганда, унинг назорат гуруҳи ҳайвонларидан 1,2 марта, тадқиқотнинг 3-кунида 1,6 марта, тадқиқотнинг 7-кунида 2,5 марта ва тадқикот сўнги (15-куни) да 3 марта камайганлигини куришимиз мумкин (1-жадвалга қаранг).

Жигар гомогенатида каталаза фаоллиги назорат гурухидаги каламушлар кўрсаткичларига нисбатан 13,3% га ошади. Кейин у бироз пасаяди ва каламушларнинг назорат гурухининг қийматларига яқинлашади. Бу пасайиш келажакда (8 кундан кейин) давом этади ва бу даврда фермент фаоллиги нормал қийматларга етди. Кейинчалиқ, биз каламушларнинг назорат гурухининг қийматларига нисбатан яна фермент фаоллигининг ошишини (22,3% га ўсиш) кузатдик.

Буйрак гомогенатида каталаза фаоллигининг ўзгариши холестазнинг чақирилгандан 1 кун ўтгач фаоллашиш тенденциясини кўрсатди. Бироқ, бу қийматлар каламушларнинг назорат гурухидаги қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилмади. Ошқозон ости бези ва ингичка ичак шиллиқ қаватининг гомогенатида каталаза фаоллигига ўзгаришлар аниқламади (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Тадқиқот ҳайвонларида каталаза фаоллиги (мкмол $H_2O_2/\text{мин.мг оқсил}$) ($M \pm m$)

Гурухлар ва тадқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	Жигар	Буйраклар	Ошқазон ости бези	Ингичка ичак
Интакт		0,149±0,005	0,177±0,003	0,208±0,004	0,177±0,0001
Обтурация, сўнг:					
1 кун	Назорат	0,151±0,005	0,192±0,003	0,221±0,003 ^a	0,192±0,005 ^a
	Тажриба	0,171±0,005 ^{a,b}	0,185±0,002	0,200±0,003 ^b	0,189±0,003 ^a
3 кун	Назорат	0,157±0,005	0,176±0,004	0,211±0,007	0,188±0,005
	Тажриба	0,162±0,003 ^a	0,141±0,002 ^{a,b}	0,217±0,009	0,173±0,003 ^b
7 кун	Назорат	0,146±0,004	0,175±0,002	0,208±0,005 ^a	0,175±0,005
	Тажриба	0,148±0,005	0,177±0,002	0,202±0,008	0,179±0,003
15 кун	Назорат	0,148±0,004	0,168±0,005	0,198±0,004 ^a	0,172±0,008
	Тажриба	0,181±0,005 ^{a,b}	0,098±0,001 ^{a,b}	0,209±0,002 ^{a,b}	0,162±0,006

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P < 0,05$); а- интакт гурухдан, б - назорат гурухидан

Диссертациянинг «**Тажриба холестаз динамикасида гемостаз тизимидағи ўзгаришлар тавсифи**» деб номланган бешинчи бобида

тажрибада кузатилган гемостаз параметрлари кузатув даврларидаги таҳлил натижалари баён қилинган. Жигардан ташқари экспериментал қисман холестаз динамикасида гемостаз тизими параметрлари тадқиқот динамикасида тўлқинсимон ўзгаришга учради. Тадқиқотнинг бошланғич даврида гиперкоагуляцион жарёнлар устунлик қилган бўлса, кейинчалик гипокоагуляцион жарёнлар зўрайиб борди (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Экспериментал жигардан ташқари ўт йўлларининг қисман обтурасияси динамикасида гемостаз тизимининг баъзи парометрлари

Гурухлар ва тадқиқот муддатлари (кунлар)	Гурух	Тромбоцитлар микроагрегасияси		I босқич Тромбопластин хосил бўлиши	II босқич Тромбопластин хосил бўлиши			III босқич фибрин хосил бўлиши		
		10-2 сек.	10-6 сек.		АКТВ сек.	ПТИ %	ХНН	ПТВ сек	ТВ сек	ПФ г/л
Интакт		16,5±1,411	34,6±0,1	39±0,23	85,4±2,48	1,29±0,13	12,5±0,12	14,8±0,34	3,5±1,12	
Обтурация, сўнг:										
1 - куни	Назорат	15,4±0,646a	33,2±0,04a	37±0,31a	88±3,48a	1,17±0,22a	12,36±0,42a	14,45±0,44a	3,8±0,32a	
	Тажриб а	14,7±0,005 аб	32,7±0,09 аб	36,2±0,2 аб	98,7±2,58 аб	1,16±0,23 аб	12,29±0,4 аб	13,3±0,42 аб	3,74±0,26 аб	
3 - куни	Назорат	15,6±0,275a	33,7±0,32a	37,6±0,13a	87,1±2,89a	1,21±0,33a	12,41±0,23a	14,68±0,51a	3,72±0,53a	
	Тажриб а	13,8±0,013 аб	32±0,14 аб	33,7±0,23 аб	105±3,79 аб	1,08±0,43 аб	11,3±0,31 аб	12,1±0,63 аб	4,25±0,53 аб	
7 - куни	Назорат	15,9±1,12a	34,1±0,09 а	38,3±0,24a	86,2±4,05a	1,23±0,44a	12,45±0,54a	14,8±0,44a	3,67±0,34a	
	Тажриб а	18,1±0,008 аб	37,09±0,28 аб	45,8±0,34 аб	80,5±3,05 аб	1,14±0,34 аб	14,2±0,34 аб	15,4±0,74 аб	2,63±0,34 аб	
15 - куни	Назорат	16,3±1,021a	34,4±0,03a	38,7±0,01a	85,6±3,97a	1,27±0,15a	12,48±0,15a	15,01±0,35a	3,61±0,33a	
	Тажриб а	22,5±0,009 аб	40,2±0,4 аб	48,1±0,0453 аб	72,3±2,97 аб	1,87±0,13 аб	15,4±0,25 аб	16,9±0,23 аб	2,13±0,46 аб	

Изоҳ: Ишонарли фарқ ($P<0,05$); а- интакт гурухдан, б - назорат гурухидан.

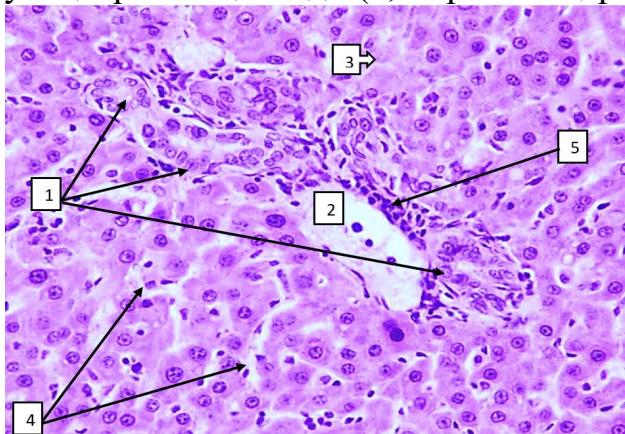
Бу эса тадқиқот бошида кучсиз эндотоксикоз ҳамда оксидацион стресс туфайли келиб чиқган маҳаллий шикастланиш билан боғлиқ бўлган бўлса, кейинчалик жарёнга бутун организм иштирок этаётганлиги ва жигар фаолиятига боғлиқ плазма омиллари ҳамда витамин К етишмовчилиги билан боғлиқ.

Диссертациянинг «**Экспериментал холестазда ички аъзолардаги морфологик ўзгаришларни баҳолаш**» деб номланган олтинчи бобида тадқиқот гурухи каламушлар жигарида эксперимент шароитида 1-кунида жигарда кескин морфологик ўзгаришлар кузатилмади. Жигарнинг бўлакчали тузилиши сақланган, синусоидлар бир хил кенгликда, Диссе бўшлиғи аниқланмайди, юқоридаги соҳалар бўйича гепатоцитларда одатий кўриниш сақланганлиги аниқланади. Бўлакчалар гистиоархитектоникаси ўзгартмаган, марказий веналардаги тўлақонлилик белгилари суст шаклланган.

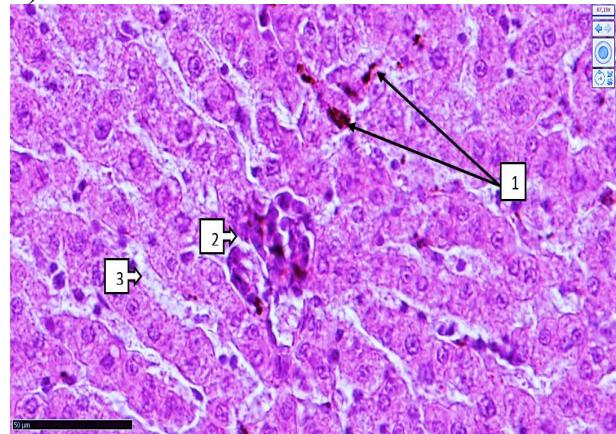
3-кунида морфологик жиҳатдан синусоидларнинг нисбий кенгайганлиги, марказий вена ҳам нисбатан кенгайган, нотекис тўлақонлилик, Диссе бўшлиқлари 1- соҳада аниқланади. Гепатоцитларнинг

жуфт кўриниши бироз хирадашган, чегаралари атрофида нотекис траектория ва базал мембрана тасвирини эслатувчи сийрак толали тузилмаларнинг соялари аниқланади.

Тажрибанинг 7- кунидаги ўзгаришлар Раппопорт бўйича 1 соҳадаги гепатоцитларда гиалин томчили дистрофия ва баъзиларида ўрта томчи кўринишдаги ёғли дистрофия аниқланади. Синусоидал бўшлиқлар 3 куниликдаги гурухга нисбатан янада, кенгайган ва Диссе бўшлиқлари ҳам нотекис кенгайишга учраганлиги аниқланади. 1 соҳадаги гепатоцитлар цитоплазмаси оч, донадор ва гиалин томчили киритмалар, гепатоцитлар ҳажмини ҳар-хиллиги ва некробиозга учраган гепатоцитлар аниқланади. Ушбу некробиоз ҳолатидаги гепатоцитлар оралиғида ўт капиллярларида холестаз ва интаргепатик холестаз белгилари аниқланади. Бу эса, шу соҳадаги синусоидлар деворидаги эндотелий ва Купфер хужайраларининг маҳаллий реакцияси туфайли синусоидларнинг кенгайиши билан намоён бўлганини аниқланади. Кескин дистрофик ўзгарган гепатоцитлар атрофидаги перилобуляр веналарининг кенгайиши ва шу соҳадаги ўт капиллярлари тармоқлари холангиоцитларида ҳам пролифератив фаол ўчоқлари аниқланади (1, 2- расмга қаранг).



1-расм. 3-куни. Каламуш жигари. Ўт томири (1), перилобуляр вена қон томири (2), 1-соҳа гепатоцитлари цитоплазмаси нисбатан оч бўялган (3), синусоидлар кенгайган (4), фокусда лимфоцитлар инфильтрацияси аниқланади (5). Ўт томирлари девори холангиоцитларда гиперплазия ва пролиферация ўчоқлари аниқланади (6). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

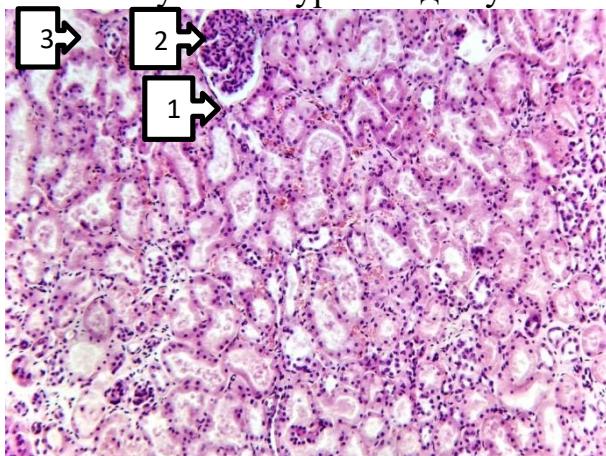


2-расм. 7-куни. Гепатоцитлар устунсимон тузилиши ўзгармаган. Ўт капиллярларида холестаз ва ўт пигментлари интрагепатик жойлашиши (1), фокусда ўт капилляри гиперплазияси (2), атрофика синусоидлар кенгайган(2), гепатоцитларда моноцеллюляр некроз ўчоқлари аниқланади (3). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 60x10.

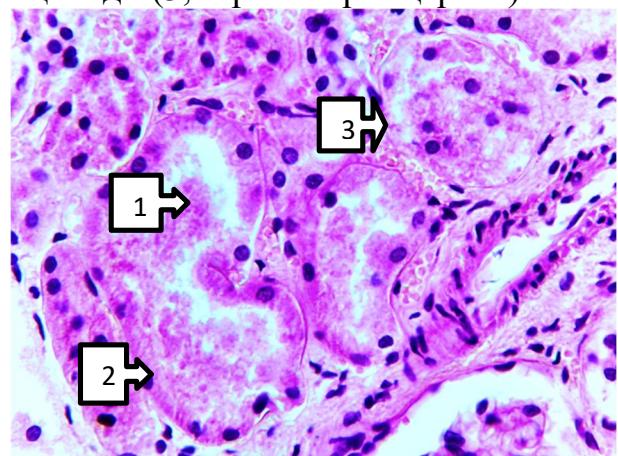
Гемокапиллярларда қон айланиши бузилиши, ва марказий веналарда, перилобуляр веналарда ўртача димланишлар аниқланади. Шу билан бирга шу соҳаларда ўт томирларининг архитектоникаси ўзгарган ва холангиоцитларнинг пролиферацияси аниқланади. Бу эса, ўз навбатида ушбу соҳадаги холестаз ўчоқларидаги гепатоцитлар мультифокал некроз ўчоқларининг шаклланганлигини ва синусоидал бўшлиқлар чегараси кескин ноаниқ кўринишга келганлигини тасдиқлайди.

Тадқиқот гурухида буйракни морфологик ўзгаришлари 3,7,15-куниларда динамик ўзгаришлардан коптокча томирларида тўлақонликнинг даврга доир

ривожланиши, афферент артериянинг 7,15-куниларда тўлақонлиги кучайиши, Боумен бўшлиги кенгайиши ва яримойсимон шаклга кириши, мезангиал хужайраларни 15-кунида пролифератив фаоллигини ошганлиги, проксимал каналчаларда моноцеллюляр некроздан 7,15 кунига қараб, мултифокал сегментар некрознинг юзага келиши аниқланади. Проксимал каналчалар бўшлиғида гомоген тўқ бўялган оқсил тузилмларининг кескин тўпланиши, форсирланган реабсорбцияни юзага келиши ва проксимал каналча эпителийларида гиалин томчили дистрофиянинг ривожланишига олиб келганлиги аниқланди. Худди шу манзара 7, 15 куниларда дистал каналча бўшлиқларида гомоген оқсил тузилмаларининг тўрсимон ва гиалинга ўхшаш кўринишда бўлиши аниқланди (3, 4-расмларга қаранг).



3-расм. Тадқиқот гурухи. 3- куни. Буйрак тўқимаси пўстлоқ қавати. Коптокча атрофида такомил топаётган шиш (1). Коптокча ажойиб тўри гиперцеллюляр кўринишда (2), проксимал каналча девори эпителийларида некробиоз ва гомоген дағал дисперсли оқсил тузилмалари (3) аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.



4-расм. Тадқиқот гурухи. 7-куни. Проксимал каналчаларда мултифокаль некроз ўчоқлари (1), периканаликуляр соҳаларда такомил топаётган лейкоцитар инфильтрация ўчоқлари (2), периканаликуляр вена қон томирларида тўлақонлик (3). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.

Талоқда, морфологик ўзгаришлар асосан 1,3 кунларда суст шаклланган тўлақонлик белиглари билан намоён бўлган бўлса, 7,15 кунларда асосан трабекуляр артерияларнинг тўлақонлиги, атрофида ретикулоцитларнинг кескин пролифератив ўчоқларини шаклланиши, марказий артериялар атрофида, Т лимфоцитларнинг дастлаб камайиши кейин 15 кунида лимфоид фолликулаларнинг маргинал соҳасидаги Т ва В лимфоцитларнинг вариабел аралашмасининг шу соҳага қараб яримойсимон кўринишда шаклланиши ҳисобига кўпайганлиги аниқланади. Қизил пульпада Билрот бойламлари атрофидаги пулпар веналарнинг кескин тўлақонлиги ва диапедез қон қуйилиш оқибатида, талоқ қизил пульпасининг кенгайиши ва эгаллаган майдонини кескин кўпайиши, атрофидаги кескин қон қуйилиш ўчоқлари атрофида жойлашган лимфоид фолликулар ва унинг атрофидаги ретикуляр строманинг деструкцияси ва некрозга учраган хужайра тўқима компонентлари ўчоқлари аниқланади.

Таъдқиқот натижалари асосида қисман холестазнинг эрта даврида шаклланадиган патогенетик занжир механизми схемаси ишлаб чиқилди (5-.

расмга қаранг).



5-расм. Қисман холестаз эрта даврида шаклланадиган патогенетик механизмлар занжири

ХУЛОСАЛАР

«Экспериментал холестазда паренхиматоз аъзолар ва қон тизими структур-функционал бузилишларининг патогенези» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тажриба шароитидаги жигардан ташқари қисман холестазда гепатоцитлар цитолизи тажрибаларнинг 7 кунида энг юқори кўрсатгичларга етди. Бу қон плазмаси таркибида хужайраичи ферментлари ва метаболитларининг кескин ортиши билан намоён бўлди. Қон реологик хусусиятлари ҳам айнан шу даврда, айниқса паст гидродинамик босим шаклланувчи томирларда, меъёр кўрсатгичларига нисбатан статистик ишончли ўзгарди: динамик қовушқоқлик ортиб, қон силжиш тезлиги пасайди. Бу сўзсиз равишда ички аъзоларда гипоксик ҳолат ва полиорган етишмовчилигига сабаб бўлади.

2. Цитолиз махсулотларининг эритроцитлар мембранаси хусусиятларига таъсири оқибатида улардаги эркин радикалли жараёнларни стимуллаб, мембраналар пероксидланишини кучайтирди, уларнинг агрегацияланишга бўлган мойиллигини оширди. Бу реологик ўзгаришлар нафақат жигар паренхимаси, балки бошқа ички аъзоларда структур-функционал ўзгаришларга олиб келди.

3. Жигардан ташқари экспериментал холестазда жигар, буйрак, талоқ, ошқозон ости беzi ва ингичка ичак гомогенатларида липидлар пероксидацияланишининг кучайиши юзага келди. Энг кучли ўзгаришлар жигар ва буйракларда тадқиқотнинг барча муддатларида кузатилди. Ошқозон ости безидаги МДА даражаси тажрибанинг 1 ва 3 кунларида кескин ошиди. Ингичка ичақдаги эркин радикалли жараёнлар фаоллашуви тажрибанинг 7, 15 кунларига тўғри келди. Бу натижалар организм аъзоларининг фаоллиги қисман холестазнинг барча ривожланиш даврларида бузилиши ва эрта полиорган етишмовчилиги юзага келишидан далолат беради.

4. Жигардан ташқари экспериментал холестазда гемостаз тизимининг параметрлари баҳоланганда улар интоксикация даражаси ва давомийлигига боғлиқ равишида тўлқинсимон ўзгариб боради: обтурациянинг бошланғич даврида (эндоген интоксикация камроқ) гиперкоагуляция, таъдқиқот сўнгидаги (интоксикация кучайгач) эса, гипокоагуляция кузатилди.

5. Тажрибавий холестазда паренхиматоз аъзолардаги структуравий ўзгаришлар ўрганилганда жигарда: гепатоцитлардаги дистрофия (3-куни), паренхима некрози, лимфоид инфильтрация ҳамда регенрация (7-куни), склеротик ўзгаришлар ҳамда регенрация жарёнлари (15-куни) кучайган булса, буйракда ва талоқда томирларида тўлақонлик ривожланиши (3,7-кунлари) ҳамда тадқиқот сўнги (15-куни)да пролифератив жарёнлар фаоллигини ошганлиги кузатилди. Айнан талоқ тўқимасида ўчоқли некроз жараёнини юзага келиши, холемия оқибатида барча қон томирлар деворида кескин тўлақонлик ва қон қўйилишлар билан давом этганлигини тасдиқлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКИЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

АХМЕДОВ КАМОЛИДДИН ҲАКИМОВИЧ

**ПАТОГЕНЕЗ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
ПАРЕНХИМАТОЗНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХОЛЕСТАЗЕ**

14.00.16- Нормальная и патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинских наук (DSc)**

ТАШКЕНТ - 2024

Тема докторской диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.DSc/Tib909.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:

Каримов Хамид Якубович
доктор медицинский наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сайфуллаева Саида Акрамжоновна
доктор медицинский наук, старший научный сотрудник

Жураева Мохигул Азимжоновна
доктор медицинский наук, профессор

Сатторов Жамолиддин Баҳронович
доктор медицинский наук, доцент

Ведущая организация:

**Приволжский исследовательский
медицинский университет
(Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «_____» 2024 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» 2024 года.
(реестр протокола рассылки №____ от «_____» 2024 года).

Г.И.Шайхова

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

Д.Ш.Алимухамедов

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

Р.Дж.Усманов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире в настоящее время указано, что холестаз – это патологическое состояние, обусловленное нарушением образования и выхода желчи в полость двенадцатиперстной кишки и вызывающее накопление желчных пигментов в паренхиме печени. До сих пор синдром холестаза является одной из актуальных проблем неотложной хирургии. Это определяется, прежде всего, высоким уровнем заболеваемости (5/1000 человек), ее устойчивым ежегодным ростом и высокой послеоперационной летальностью (4,8-45%). Результаты отечественных и зарубежных клинических исследований показывают, что «....за последние 45-50 лет заболеваемость желчнокаменной болезнью удваивалась каждые 10 лет. Серьезность этой проблемы как нозологической формы подтверждается тем, что у 20-25% умерших при аутопсии обнаруживаются камни в желчном пузыре. Ежегодно 2,5 миллиона человек во всем мире оперируются по поводу калькулезного холецистита. Процент больных с холестазом составляет до 18% от общего числа хирургических больных с заболеваниями билиопанкреатодуоденальных органов....»¹ Следует отметить, что проблема синдрома холестаза актуальна не только среди пожилого населения, которое составляет основной контингент таких больных; оно часто возникает у женщин старше 50 лет. Увеличивается процент пациентов зрелого, трудоспособного возраста. С учетом вышеизложенного, оценка патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе является одной из актуальных проблем фундаментальной медицины.

Во всем мире проводится ряд целенаправленных научных исследований по оценке патогенеза структурных и функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе. В связи с этим особую научную и практическую значимость приобретают исследования, направленные на оценку некоторых биохимических и реологических изменений крови и их патогенеза, возникающих при развитии экспериментального частичного холестаза, изменения активности свободнорадикальных процессов в эритроцитах в динамике экспериментального частичного холестаза, а также на оценку состояния свободнорадикальных процессов, происходящих в структурных компонентах внутренних органов - печени, почках, поджелудочной железе, тонком кишечнике в условиях эксперимента.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе на профилактику соматических заболеваний различной этиологии. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы обозначены следующие задачи, как поднятие на новый уровень медицинское обслуживание населения,

«....повышение качества оказания квалифицированных услуг населению первичной медико-санитарной службой....»⁴². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования, в том числе по совершенствованию патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵. При экспериментальном холестазе ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями проводится ряд научных исследований, направленных на научное обоснование патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови и разработку профилактических мероприятий, в том числе: University of Indiana; University of Kansas (США); University of Rochester, Mayo Clinic, University of Johns Hopkins (США); University of Kyoto (Япония); Vrije Universiteit Brussel (Бельгия); University of Turin, University of Milano-Bicocca (Италия); University of Shiraz (Иран); Université de Rennes (Франция); Universidad de La Frontera (Чили); Shahid Beheshti University of Medical Sciences (Иран); Zunyi Medical University (Китай); South Valley University (Египет); Universidad Nacional de Rosario (Аргентина); King's College

¹ Шахназарян, Н.Г. Актуальность проблемы механической желтухи в хирургии [Текст] / Н.Г. Шахназарян, А.М. Шахназарян // Актуальные вопросы в науке и практике. – 2019. – С. 160–166.

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022

³ Обзор зарубежных исследований по теме диссертации разработан на основе сайтов www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz.

(Великобритания); Lebanese University (Ливан); University of China Pharmaceutical (Китай) и в Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В результате научных исследований, проведенных по разработке профилактических мер и научному обоснованию формирования патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе, получен ряд результатов, среди которых: доказаны биомаркеры холестаза, их значение и роль (Vrije Universiteit Brussel, Бельгия); доказана роль скрининговой мутации ABCB4 в холестазе у взрослых (University of Milano-Bicocca, Италия); роль и оценка окислительного стресса и митохондриальных изменений в холестазе (Shiraz University, Иран); доказана роль печени в этиологии, патогенезе и клинике холестатических заболеваний (Mayo Clinic, США); доказана важность использования и создания клеток НепарГ при холестазе (Université de Rennes, Франция; Universidad de La Frontera, Чили); оценена важность тяжелого холестаза и гиперкальциемии в результате легочного амилоидоза (Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Иран); доказана роль и значение трансплантации в профилактике осложнений после различных заболеваний легких (Universität Ulm am Bezirkskrankenhaus Günzburg, Hannover Medical School, Германия); разработан подход к оценке повреждения и восстановлению легких после травмы с использованием молекулярных, иммунных, гуморальных и биоинженерных методов (Perinatal Institute, Великобритания; University of Catania, Италия); научно обоснован патогенез структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе и разработан алгоритм профилактических мер (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на научное обоснование формирования патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови и разработку мер профилактики, включающих следующие приоритетные направления: обоснование параметров системы гемостаза, динамики показателей полиорганной недостаточности и эндогенной интоксикации, возникающих в условиях экспериментального частичного холестаза; разработка методов ранней диагностики динамики структурных изменений, происходящих в паренхиматозных органах - печени, почках и селезенке в экспериментальных условиях.

Степень изученности проблемы. Несмотря на большой объем информации, имеющейся в литературе, многие аспекты развития этих заболеваний до конца не раскрыты. Все это в совокупности определяет актуальность исследуемой проблемы. Магомедов М.М. и соавт. (2018) оценили характеристики системы гемостаза и маркеры системного воспалительного ответа у пациентов с механической желтухой, осложненной печеночной недостаточностью. Механическая желтуха часто сопровождается не только острой печеночной недостаточностью и тяжелым оксидативным

стрессом, но и развитием яркой картины гипокоагуляции вследствие снижения резерва свертывающей и противосвертывающей систем с преобладанием и формированием процессов паракоагуляции (Беляев А.Н., 2020). Дефектный тромб формируется на фоне нарушения синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови. Дисфункция сердца плода при внутрипеченочном холестазе беременности связана с повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови, эта тема освещена в работах ученых Великобритании (Vasavan T, Deepak S и др., 2023). Мирзоева А.А., Гулиев Э.Я. (2021) провели исследования по дренированию желчных протоков. Циньков С. В., Жилин И. В., Заболотских И. Б. (2017) отмечают, что с увеличением уровня билирубина в динамике механической желтухи ухудшается функция печени и увеличивается летальность. Кашаева М.Д. и др. (2020) показывают, что основными токсичными веществами холестаза являются билирубин, щелочная фосфатаза и желчные кислоты, которые, как они отмечают, повышают сорбционные свойства эритроцитов. Емельянчик С.В., Карнюшко О.А. (2020) представляют результаты исследования распределения и состава нейроглобина в пирамидных нейронах лобной и теменной коры белых крыс с экспериментальным холестазом. Результаты отечественных и зарубежных клинических исследований показывают, что за последние 45-50 лет заболеваемость желчнокаменной болезнью удваивается каждые 10 лет (Устинов Г.Г., Поляков В.В., 2016). Серьезность этой проблемы как нозологической формы подтверждается тем, что у 20-25% умерших при аутопсии обнаруживаются камни в желчном пузыре. Ежегодно 2,5 миллиона человек во всем мире оперируются по поводу калькулезного холецистита. Процент больных с холестазом составляет до 18% от общего числа хирургических больных с заболеваниями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (Шахназарян Н.Г., Шахназарян А.М., 2019; Альванос А. и др., 2019). Следует отметить, что проблема синдрома холестаза актуальна не только среди пожилого населения, которое составляет основной контингент таких больных; чаще встречается у женщин старше 50 лет (Стяйкина С.Н., и др., 2017).

В Узбекистане проводится ряд научных работ по ранней диагностике патоморфологических показателей изменений при заболеваниях печени в различных этиологических и экологических условиях и разработке методов лечения (Н.Х.Абдуллаев, 2015; Х.Я.Каримов, 2022; 2023; Б.У.Ирисколов, 2022; 2023), однако патогенез структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе не изучен.

Кроме того, основной причиной механической желтухи у детей является желчнокаменная болезнь: за последние годы частота ее выявления у детей возросла с 0,1 до 1,0%. Проведение ряда научно-исследовательских работ, посвященных изучению этой проблемы, свидетельствует о том, что решение проблемы еще не идеально. Наше исследование посвящено решению этих вопросов.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии №01.1100153 в рамках научного проекта на тему «Изучение структурных и функциональных особенностей внутренних органов, их ангиоархитектоники в различном возрасте под влиянием нормальных и различных факторов» (2018-2022 гг.).

Цель исследования – совершенствование патогенетического подхода к изучению механизмов развития и динамики функционально-структурных изменений, происходящих во внутренних органах и системе крови при холестазе в условиях эксперимента.

Задачи исследования:

оценка некоторых биохимических и реологических изменений крови и их патогенеза, возникающих при развитии экспериментального частичного холестаза;

оценка изменения активности свободнорадикальных процессов в эритроцитах в динамике экспериментального частичного холестаза;

оценка состояния свободнорадикальных процессов, происходящих в структурных компонентах внутренних органов (печени, почках, селезенке, поджелудочной железе, тонком кишечнике) в условиях эксперимента;

оценка динамики параметров системы гемостаза и показателей эндогенной интоксикации в условиях экспериментального частичного холестаза;

оценка динамики структурных изменений, происходящих в паренхиматозных органах (печени, почках, селезенке) в условиях эксперимента.

Объектом исследования были взяты 144 белые крысы-самцы весом 150-200 граммов лаборатории токсикологии и фармакотерапии межвузовской Центральной научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии в течение 2019-2022 годов.

Предметом исследования явились гомогенаты, приготовленные из печени, тонкого кишечника, почек и поджелудочной железы белых крыс, а также кровь и гистологические препараты, взятые из печени, почек и селезенки при оценке патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе.

Методы исследования. Для оценки патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе были использованы экспериментальные, физиологические, морфологические, физические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы патофизиологические изменения печени и желчевыводящих путей, изменения, происходящие при холестазе, проявление клинической симптоматики манифестных форм холестаза, возникающих после необратимых структурных изменений внутренних органов, в большинстве случаев приводящих к тяжелым осложнениям и повышенной летальности;

выявлены в систематическом порядке механизмы необратимых изменений в системе крови и паренхиматозных органах - печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и полиорганной недостаточности, формирующейся в раннем периоде;

доказано, что под влиянием желчных кислот в патогенетической цепи в организме развивается эндогенная интоксикация, лидируют свободнорадикальные процессы, вовлекается также система ПОЛ/АОЗ, что показывает течение окислительного стресса;

доказано, что при наблюдении реологических свойств крови в эксперименте и при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости течения были очевидны при низких давлениях, которое свидетельствует о том, что деструктивные изменения наблюдаются больше в мелких капиллярах;

доказано, что нарушение ангиоархитектоники органов в условиях эксперимента приводит к повышению ПОЛ и дисбалансу системы ПОЛ/АОЗ в тканях печени и почек, эти процессы прогрессируют в почках, а при оценке параметров системы гемостаза в зависимости от уровня и длительности интоксикации наблюдается гипер- и гипокоагуляция.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

оценена динамика функциональных и структурных изменений внутренних органов при частичном холестазе внепеченочных желчных протоков;

оценены установленные закономерности, которые могут служить фундаментальной основой профилактических и лечебных мероприятий по предупреждению возможных осложнений полиорганной недостаточности (ПОН);

обосновано патогенетически, что можно достичь за счет торможения потока свободных радикалов, который считается ведущим звеном патогенеза, и стимуляции количества (активности) антиоксидантных субстратов и ферментов;

показано, что нарушение ангиоархитектоники органов приводит к повышению ПОЛ и дисбалансу системы ПОЛ/АОЗ, причем это более выражено в тканях печени и почек, особенно эти процессы были показаны прогрессирующими поздними экспериментами в почках;

доказано, что при оценке параметров системы гемостаза они изменяются волнообразно в зависимости от уровня и длительности интоксикации: в начальном периоде частичного холестаза наблюдается гиперкоагуляция (эндогенная интоксикация меньше), а в конце исследования (при нарастании интоксикации) - гипокоагуляция;

изучение деструктивных изменений паренхиматозных органов (печени, почек, селезенки) в условиях эксперимента показало, что соответственно углубляется степень (частичный или полный) и продолжительность холестаза.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного количества лабораторных животных, современностью применяемых методов, специфика патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе на основе взаимодополняющих экспериментальных, физиологических, морфологических, физических, биохимических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что выявлены механизмы необратимых изменений в системе крови и паренхиматозных органах - печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и полиорганной недостаточности, под влиянием желчных кислот в патогенетической цепи в организме развивается эндогенная интоксикация, лидируют свободнорадикальные потоки, вовлекается также система ПОЛ/АОЗ, что показывает течение окислительного стресса, при наблюдении реологических свойств крови в экспериментальной динамике и при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости течения были очевидны при низких давлениях. Это объясняется теоретическими основами, что в результате деструктивные изменения наблюдаются больше в мелких капиллярах, соответственно углубляется степень (частичный или полный) и продолжительность холестаза.

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что установлена динамика функциональных и структурных изменений внутренних органов при частичном холестазе внепеченочных желчных протоков. Эти установленные закономерности могут служить фундаментальной основой профилактических и лечебных мероприятий по предупреждению возможных осложнений полиорганной недостаточности (ПОН). При этом патогенетически объясняется, что этого можно достичь за счет торможения потока свободных радикалов, который считается ведущим звеном патогенеза, и стимуляции количества (активности) антиоксидантных субстратов и ферментов.

Внедрение результатов исследований. Согласно заключению экспертного совета Ташкентской медицинской академии № 11/046 от 05 января 2024 года (в Министерство здравоохранения представлено письмо Ташкентской медицинской академии № 11/046 от 05 января 2024 года о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения:

первая научная новизна: обоснованность патофизиологических изменений печени и желчевыводящих путей, изменений, происходящих при холестазе, проявлений клинической симптоматики манифестных форм холестаза, возникающих после необратимых структурных изменений внутренних органов, в большинстве случаев приводящих к тяжелым осложнениям и повышенной летальности внедрена в практику приказами Кашкадарьинского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней № 65 от 11.07.2023 года, Андижанского государственного медицинского института № 93/1 от 23.09.2023 года, Бухарского областного бюро патологической анатомии № 4341 от 23.07.2023 г. и Хорезмского областного бюро патологической анатомии № 34/И от 09.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* путем устранения возникновения динамики функциональных и структурных изменений внутренних органов, в частности паренхиматозных органов при частичном холестазе внепеченочных желчных протоков позволено предотвращение изменений функциональных структур организма, а также улучшить диагностическую процедуру путем разработки установленных закономерностей, которые могут служить фундаментальной основой профилактических и лечебных мероприятий по предупреждению возможных осложнений полиорганной недостаточности. *Экономическая эффективность научной новизны:* Патофизиологические изменения печени и желчевыводящих путей, манифестные формы клинических симптомов холестаза появляются после возникновения необратимых структурных изменений во внутренних органах, в большинстве случаев с целью снижения уровня тяжелых осложнений и летальности, а также предотвращения этих изменений, что имело место у одного пациента, в среднем 120000 сум за один день лечения, позволило сэкономить 1440000 сум за один курс лечения. *Вывод:* за счёт предотвращения тяжелых осложнений и летальности изменений в печени и желчевыводящих путях, возникновения холестаза после необратимых структурных изменений во внутренних органах позволило сэкономить бюджетные средства на 1440000 сум в расчете на одного пациента;

вторая научная новизна: выявление в систематическом порядке механизмов необратимых изменений в системе крови и паренхиматозных органах - печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и полиорганной недостаточности, формирующейся в раннем периоде внедрена в практику приказами Кашкадарьинского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней № 65 от 11.07.2023 года, Андижанского государственного медицинского института № 93/1 от 23.09.2023 года, Бухарского областного бюро патологической анатомии № 4341 от 23.07.2023 г. и Хорезмского областного бюро патологической анатомии № 34/И от 09.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* в результате

выявления в систематическом порядке механизмов необратимых изменений в системе крови и паренхиматозных органах - печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и полиорганной недостаточности, формирующейся в раннем периоде были созданы условия для предупреждения осложнений, возникающих в результате заболевания, путем ранней диагностики заболевания и стали основой для формирования эффективной системы лечения заболевания, а также для улучшения качества жизни пациентов и предотвращения инвалидности. *Экономическая эффективность научной новизны:* 120000 сум за дневное лечение с целью выявления в систематическом порядке механизмов, приводящих к необратимым изменениям в системе крови и паренхиматозных органах, печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и ранней полиорганной недостаточности с целью профилактики изменения, произошедшие у одного пациента, что позволило сэкономить за один курс лечения 1 440 000 сум. *Выход:* за счёт выявления в систематическом порядке механизмов необратимых изменений в системе крови и паренхиматозных органах - печени, почках, селезенке в зависимости от длительности и степени холемии и полиорганной недостаточности, формирующейся в раннем периоде позволило сэкономить бюджетные средства на 1440000 сум в расчете на одного пациента;

третья научная новизна: доказанность, что под влиянием желчных кислот в патогенетической цепи в организме развивается эндогенная интоксикация, лидируют свободнорадикальные процессы, вовлекается также система ПОЛ/АОЗ, что показывает течение окислительного стресса внедрена в практику приказами Кашкадарьинского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней № 65 от 11.07.2023 года, Андижанского государственного медицинского института № 93/1 от 23.09.2023 года, Бухарского областного бюро патологической анатомии № 4341 от 23.07.2023 г. и Хорезмского областного бюро патологической анатомии № 34/И от 09.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* развитие эндогенной интоксикации под влиянием желчных кислот в патогенетической цепи в организме, лидирование свободнорадикальных процессов основан на том факте, что создан механизм предотвращения изменений, вызванных перекисным окислением липидов, и на предотвращении функциональных изменений, происходящих в организме. *Экономическая эффективность научной новизны:* В патогенетической цепочке в организме развивается эндогенная интоксикация под влиянием желчных кислот и лидируют свободнорадикальные токи, участвует также перекисное окисление липидов или антиоксидантная система, то есть имеет место окислительный стресс, с целью предотвращения изменения, которые имели место у одного пациента, в среднем 120000 сум за один день лечения, один курс позволил сэкономить на лечении 1440000 сум. *Выход:* в целях предупреждения развития эндогенной интоксикации организма под воздействием желчных кислот в

патогенетической цепи позволило сэкономить бюджетные средства на 1440000 сум в расчете на одного пациента;

четвертая научная новизна: доказанность, что при наблюдении реологических свойств крови в эксперименте и при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости течения были очевидны при низких давлениях, которое свидетельствует о том, что деструктивные изменения наблюдаются больше в мелких капиллярах внедрена в практику приказами Кашкадарьинского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней № 65 от 11.07.2023 года, Андижанского государственного медицинского института № 93/1 от 23.09.2023 года, Бухарского областного бюро патологической анатомии № 4341 от 23.07.2023 г. и Хорезмского областного бюро патологической анатомии № 34/И от 09.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* при наблюдении реологических свойств крови в эксперименте и при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости течения были очевидны при низких давлениях, которое свидетельствует о том, что деструктивные изменения наблюдаются больше в мелких капиллярах, это послужило основой для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение возникновения более тяжелых осложнений. *Экономическая эффективность научной новизны:* в эксперименте, когда мы наблюдаем реологические свойства крови при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости смещения очевидны при низких давлениях, что предотвращает возникновение деструктивных изменений в мелких капиллярах, экономя в среднем 120000 сум за один день лечения на одного пациента, а 1 миллион 440 тысяч сумов за один курс лечения это позволило. *Вывод:* при наблюдении реологических свойств крови в эксперименте и при различных давлениях, изменения ее динамической вязкости и скорости течения были очевидны при низких давлениях, предотвращение деструктивных изменений в более мелких капиллярах позволило сэкономить бюджетные средства на 1440000 сум в расчете на одного пациента;

пятая научная новизна: доказанность, что нарушение ангиоархитектоники органов в условиях эксперимента приводит к повышению ПОЛ и дисбалансу системы ПОЛ/АОЗ в тканях печени и почек, эти процессы прогрессируют в почках, а при оценке параметров системы гемостаза в зависимости от уровня и длительности интоксикации наблюдается гипер- и гипокоагуляция внедрена в практику приказами Кашкадарьинского филиала Республиканского научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней № 65 от 11.07.2023 года, Андижанского государственного медицинского института № 93/1 от 23.09.2023 года, Бухарского областного бюро патологической анатомии № 4341 от 23.07.2023 г. и Хорезмского областного бюро патологической анатомии № 34/И от

09.10.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* по доказанности, что нарушение ангиоархитектоники органов в условиях эксперимента приводит к повышению ПОЛ и дисбалансу системы ПОЛ/АОЗ в тканях печени и почек, эти процессы прогрессируют в почках, а при оценке параметров системы гемостаза в зависимости от уровня и длительности интоксикации наблюдается гипер- и гипокоагуляция оценена эффективность диагностических и лечебных мероприятий. *Экономическая эффективность научной новизны:* С целью предотвращения нарушения ангиоархитектоники органов в условиях эксперимента, перекисного окисления липидов и проявления дисбаланса системы антиоксидантной защиты в тканях печени и почек, активное протекание этих процессов в почках и оценка эффективности параметров системы гемостаза у одного пациента в среднем 120000 сум за один день лечения, один курс позволил сэкономить на лечении 1440000 сум. *Вывод:* за счёт предотвращения нарушения ангиоархитектоники органов в условиях эксперимента, повышения ПОЛ и дисбаланса системы ПОЛ/АОЗ позволило сэкономить бюджетные средства на 1440000 сум в расчете на одного пациента.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 21 научных работ, в том числе 9 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 165 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на этиологию и патогенез холестаза**» представлен анализ зарубежных и отечественных научных публикаций, в которых освещается роль и значение факторов, влияющих на этиологию, патогенетические особенности структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе. С учетом недостаточной информации

современных представлений об этиологии и патогенезе холестаза, методов диагностики, полной и частичной обструкции внепеченочных желчных протоков, системы гемостаза и его роли в организме при холестазе, некоррективности данной патологии разработан авторский подход к научному решению данной проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования научного обоснования патогенеза структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе**» исследования проводились в 3 этапа. На первом этапе были отобраны экспериментальные животные, получено письменное разрешение на проведение экспериментов на лабораторных животных от Этического комитета Министерства здравоохранения, лабораторные животные были разделены на группы, группы были репрезентативными для каждой, другие исследования были рандомизированными. На втором этапе в эксперименты включались лабораторные животные в зависимости от групп. На третьем этапе завершались эксперименты, для которых желчный проток у крыс частично перевязывали, а затем их усыпляли в соответствии с этическими принципами и получали кровь для анализов, фрагменты внутренних органов для морфологических исследований. По окончании экспериментов всех усыпленных лабораторных животных утилизировали. В ходе эксперимента строго соблюдались правила биологической безопасности и этические принципы работы с лабораторными животными. После этого полученные данные были систематизированы, статистически обработаны, интерпретированы и проанализированы. Результаты оформляются в виде соответствующих таблиц, диаграмм, письменно излагаются в диссертации.

Для экспериментального исследования были отобраны белые беспородные крысы-самцы массой 150-200 г. Все лабораторные животные были получены из одного вивария и были одного возраста. Взрослых (3-месячных) белых крыс содержали в стандартных условиях вивария с относительной влажностью (50-60%), температурой (19-22°C) и световым режимом (12 ч темнота и 12 ч свет). Составление стандартного рациона питания вивария для лабораторных животных основано на рекомендациях, изложенных в методическом руководстве Н.А.Нуралиева и соавт. [2016]. При содержании, эвтаназии и анатомическом вскрытии лабораторных животных строго соблюдались все правила биобезопасности и этические принципы работы с лабораторными животными.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью программы «Excel» с использованием традиционных методов вариационной статистики. Статистическую обработку полученных данных проводили путем расчета следующих параметров: среднеарифметического размера (M), средней арифметической ошибки (m), достоверность различий определяли по критерию Фишера-Стьюдента (P). Если уровень вероятности составлял $P < 0,05$, различия между показателями считали достоверными. Статистическую обработку проводили с использованием программного

комплекса для медико-биологических исследований на персональном компьютере на базе процессоров Pentium IV. При организации и проведении исследований использовались принципы доказательной медицины.

В третьей главе диссертации «**Описание динамики некоторых биохимических показателей и реологических изменений крови при экспериментальном частичном внепеченочном холестазе**» представлены существенные изменения в сыворотке крови исследуемых животных в динамике развития внепеченочного холестаза у белых крыс основной и контрольной групп, взятых для эксперимента. Таким образом, в динамике развития внепеченочного холестаза отмечаются значительные изменения биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных, что проявляется гиперферментемией (повышением количества трансфераз и щелочной фосфатазы), гипербилирубинемией (особенно за счет прямого билирубина) и гиперхолестеринемией. Мы можем наблюдать, что если количество мочевины-креатинина в крови увеличивалось, то количество глюкозы, наоборот, уменьшалось. Если цитолитические процессы были выражены на 3-и сутки и особенно на 7-15-е сутки, то повышение уровня щелочной фосфатазы, холестерина и билирубина происходило на 3-и сутки эксперимента. Эти изменения свидетельствуют о том, что в патологический процесс вовлечена печень - конъюгационная, детоксикационная, метаболическая и другие функции нарушены и закономерно требуют своей коррекции. Полученные результаты анализировались внутри групп и между группами.

Исследование динамической вязкости крови при экспериментальном холестазе показало, что наблюдаются значительные изменения практически всех величин давления, прикладываемого к кровотоку.

Через сутки после начала эксперимента, как у контрольных, так и у опытных животных отмечалось снижение скорости кровотока и увеличение динамической вязкости крови.

Генерализованный характер изменений реологических свойств крови становится одним из важных причин вовлечения в патологический процесс внутренних органов и тканей, непосредственно не связанных с печенью.

Такая динамика изменений реологических свойств крови усугубляет дезорганизацию микроциркуляторного русла, нарушения газообмена на уровне «капилляр-клетка». Сопряженное с увеличением вязкости крови замедление линейной скорости кровотока усиливает аккумуляцию токсических метаболитов, способствуя интоксикации организма. Именно поэтому коррекция измененных реологических свойств крови приобретает важное значение в условиях патологии печени, основного органа системы детоксикации организма.

В четвертой главе диссертации «**Описание системы перокисное окисление липидов/антиоксидантная защита эритроцитов и внутренних органов в динамике экспериментального холестаза**» в динамике экспериментального частичного внепеченочного частичного холестаза в эритроцитах увеличиваются токи пероксильного окисления, а при анализе

количества МДА видно, что оно резко возрастает, а также активность СОД и каталазы, которые являются ферментами системы антиоксидантной защиты, уменьшается. Это свидетельствует об усилении токов перекисного окисления липидов в эритроцитах, универсальных повреждающих свободнорадикальных токах, т.е. окислительного стресса (см. табл.1)

Таблица 1
Содержание ПОЛ/АОЗ в эритроцитах экспериментальных животных (нмоль/мг белок) (M±m)

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	МДА	КАТ	СОД
Интактная		0,008±0,002	0,020±0,003	2,821±0,4
Обтурация, через:				
1-сутки	Контрольная	0,009±0,006 ^a	0,018±0,0023	2,817±0,3 ^a
	Опытная	0,014±0,005 ^{a,б}	0,015±0,0015 ^{a,б}	1,878±0,16 ^{a,б}
3-сутки	Контрольная	0,010±0,06	0,019±0,003	2,778±0,12
	Опытная	0,032±0,003 ^{a,б}	0,012±0,013 ^{a,б}	1,409±0,14
7-сутки	Контрольная	0,009±0,004	0,022±0,0014	2,827±0,5 ^a
	Опытная	0,054±0,003 ^{a,б}	0,009±0,001 ^{a,б}	0,805±0,4 ^{a,б}
15-сутки	Контрольная	0,008±0,006	0,021±0,004 ^a	2,818±0,06 ^a
	Опытная	0,071±0,005 ^{a,б}	0,007±0,006 ^{a,б}	0,671±0,03 ^{a,б}

Примечание: Достоверное отличие ($P<0,05$); а – от интактной группы, б – от контрольной.

При тестировании продуктов системы ПОЛ/АОЗ в гомогенате селезенки, принадлежащем иммунной системе, наблюдалось значительное изменение с 3-го дня исследования внепеченочного частичного холестаза, при этом количество МДА увеличивалось на протяжении всего периода исследования, а активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы снижалась. Это, в свою очередь, указывает на то, что в этом органе также происходит окислительный стресс, и иммунная система также вовлечена в этот процесс (см. табл.2).

Анализ содержания МДА в гомогенатах печени, почек, поджелудочной железы и тонкой кишки показал достоверное увеличение в контрольной группе животных через 1 сутки после лапаротомии.

Анализ уровня МДА в гомогенатах печени, почек, поджелудочной железы и тонкой кишки у крыс с внепеченочным парциальным холестазом показал усиление процессов перекисного окисления липидов в исследуемых тканях (см.табл.3).

Таблица 2**Содержание ПОЛ/АОЗ (нмоль/мг белка) в селезенке экспериментальных животных ($M \pm m$)**

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	МДА	КАТ	СОД
Интактная		0,76±0,03	1,11±0,14	0,92±0,15
Обтурация, через:				
1-сутки	Контрольная	0,88±0,05 ^a	1,10±0,23 ^a	0,90±0,33 ^a
	Опытная	0,94±0,07 ^{a,b}	1,07±0,17 ^{a,b}	0,76±0,12 ^{a,b}
3-сутки	Контрольная	0,83±0,11 ^a	1,12±0,18 ^a	0,94±0,15 ^a
	Опытная	1,58±0,09 ^{a,b}	0,91±0,10 ^{a,b}	0,71±0,16 ^{a,b}
7-сутки	Контрольная	0,79±0,08 ^a	1,09±0,14 ^a	0,90±0,23 ^a
	Опытная	1,45±0,31 ^{a,b}	0,78±0,07 ^{a,b}	0,55±0,24 ^{a,b}
15-сутки	Контрольная	0,75±0,15 ^a	1,08±0,16 ^a	0,88±0,33 ^a
	Опытная	1,03±0,17 ^{a,b}	0,66±0,05 ^{a,b}	0,62±0,11 ^{a,b}

Таблица 3**Содержание МДА (нмоль/мг белка) в гомогенате тканей экспериментальных животных ($M \pm m$)**

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	Печень	Почки	Поджелудочная железа	Тонкий кишечник
Интактная		0,104±0,00	0,098±0,00	0,055±0,00	0,038±0,00
Обтурация, через:					
1-сутки	Контрольная	0,126±0,006 ^a	0,115±0,003	0,076±0,004 ^a	0,043±0,003
	Опытная	0,166±0,005 ^{a,b}	0,268±0,005 ^{a,b}	0,161±0,012 ^{a,b}	0,041±0,002
3-сутки	Контрольная	0,116±0,016	0,122±0,043	0,055±0,002	0,046±0,004
	Опытная	0,280±0,013 ^{a,b}	0,300±0,012 ^{a,b}	0,052±0,002	0,081±0,005 ^{a,b}
7-сутки	Контрольная	0,102±0,007	0,103±0,004	0,065±0,002 ^a	0,041±0,002
	Опытная	0,228±0,008 ^{a,b}	0,241±0,003 ^{a,b}	0,106±0,005 ^{a,b}	0,044±0,003
15-сутки	Контрольная	0,101±0,006	0,107±0,002 ^a	0,056±0,002 ^a	0,039±0,002
	Опытная	0,165±0,009 ^{a,b}	0,218±0,008 ^{a,b}	0,112±0,005 ^{a,b}	0,035±0,002

Примечание: Достоверное отличие ($P<0,05$); а – от интактной группы, б – от контрольной.

Так, в гомогенате печени крыс с внепеченочным холестазом наблюдается гиперперекисное окисление липидов, которое проявляется через 3-7 дней после заражения модели.

Исследование уровней МДА в гомогенате почек показало статистически значимое увеличение на -132,5% по сравнению с контрольными значениями через 1 день после заражения модели.

Подобные изменения в тканях поджелудочной железы связаны с компенсаторным повышением ПОЛ на ранних сроках эксперимента за счет повышения давления в желчных протоках в ответ на перевязку желчных протоков, а в дальнейшем - за счет структурных изменений, развивающихся в организме у экспериментальных животных в тканях поджелудочной железы активируются деструктивные процессы, и через 3 суток ПОЛ адаптируется и обеспечивает нормализацию.

Изменение уровня МДА в ткани тонкой кишки несколько отличается от предыдущего органа. Таким образом, через 1 сутки после индукции внепеченочного холестаза специфических изменений уровня МДА в слизистой оболочке тонкой кишки не наблюдалось. Всего через 3 дня мы отметили увеличение содержания МДА в слизистой оболочке тонкой кишки на 75,2% ($P<0,001$).

Следовательно, слизистая оболочка тонкого кишечника крыс с внепеченочным холестазом проявляла повышенное перекисное окисление липидов только через 3 дня после заражения модели.

Таким образом, внепеченочный холестаз характеризуется выраженным увеличением ПОЛ в органах брюшной полости. Наибольшие изменения в печени характерны для развития внепеченочного холестаза на 3-7-е сутки, в почках - во все сроки исследования, в поджелудочной железе - через 1, 7 и 15 сутки, в тонком кишечнике - только через 3 дня. Характерно для этих органов: у больных механической желтухой необходим регулярный контроль состояния.

СОД и каталаза играют важную роль в ферментативной АОЗ. Исследование активности СОД в гомогенатах клеток печени, почек, поджелудочной железы и тонкой кишки контрольных животных показало тенденцию к ее активации после лапаротомии (см. табл.4).

Однако у крыс с экстрагепатическим холестазом активность ферментов в исследуемых органах изменялась в разных направлениях.

Так, исследование активности СОД в эритроцитах подопытных животных показало, что внепеченочный частичный холестаз снижался в 1,5 раза уже через 1 сутки после опыта, тогда как на 3-сутки исследования это снижение достигло 1,9 раза. Этот фермент в эритроцитах снизился до 3,5 и 4,2 раза соответственно в течение 7-15 суток исследования (см. табл.4).

Таким образом, исследование активности СОД в гомогенате печени экспериментальных животных показало, что она снижается на 40,5% ($P<0,001$) через 1 сутки индукции модели внепеченочного холестаза по сравнению с показателями контрольных крыс. Однако в дальнейшем (через 3 суток) активность СОД статистически значимо возрастила на 53,4% по сравнению со значениями предыдущего периода и приближалась к показателям контрольной и интактной групп крыс.

По окончании эксперимента (через 15 дней) изученный показатель оказался статистически значимо ниже стандартных параметров на 32,1%. Можно предположить, что одним из механизмов его снижения является развитие фиброзных изменений в печени в результате длительного течения

холестаза. В отличие от печени изменение активности СОД в гомогенате почек было более выраженным за счет активации. Исследование активности СОД в поджелудочной железе показало ее затухание лишь на ранних этапах эксперимента. Исследование активности СОД в слизистой оболочке тонкой кишки показало волнообразность ее изменений.

Таблица 4
Активность СОД (усл.ед/мин.мг белка) в гомогенате тканей
экспериментальных животных (M±m)

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	Печень	Почки	Поджелудочная железа	Тонкий кишечник
Интактная		10,906±1,411	4,853±0,499	12,296±0,538	10,831±0,490
Обтурация, через:					
1-сутки	Контрольная	11,984±0,646	5,88±0,746	13,740±0,546	11,739±0,616
	Опытная	7,128±0,312 ^{a,б}	5,99±0,381	7,043±0,166 ^{a,б}	7,350±0,338 ^б
3-сутки	Контрольная	10,731±0,275	5,34±0,855	10,128±0,594 ^a	11,154±0,973
	Опытная	10,943±0,351	7,36±0,416	9,236±0,604 ^a	10,090±0,669
7-сутки	Контрольная	10407±1,127	4,910±0,704	12,744±0,853 ^a	10,284±0,417
	Опытная	9,181±0,571	3,120±0,161 ^a	12,457±0,918	8,42±0,630 ^б
15-сутки	Контрольная	10,965±1,021	4,84±0,615	12,082±0,320 ^a	10,407±0,705
	Опытная	7,444±0,488 ^{a,б}	5,60±0,347	10,338±0,567 ^{a,б}	10,207±0,553

Примечание: Достоверное отличие ($P<0,05$); а – от интактной группы, б – от контрольной.

Изучение активности другого фермента АОЗ – каталазы в контрольной группе животных показало тенденцию к повышению ее активности во всех исследуемых тканях в 1-3-е сутки эксперимента (см. табл. 5).

Однако изменение было очевидно у крыс с внепеченочным холестазом. Через 1 сутки после заражения модели активность каталазы в эритроцитах снизилась в 1,2 раза по сравнению с животными контрольной группы, в 1,6 раза на 3-сутки исследования, в 2,5 раза на 7-сутки исследования и в 3 раза в последний день (15-сутки) исследования (см.табл.5).

В гомогенате печени активность каталазы увеличивается на 13,3% по сравнению с показателями крыс в контрольной группе. Затем он немного снижается и приближается к значениям контрольной группы крыс. Это снижение будет продолжаться и в дальнейшем (через 8 дней), и активность фермента в этот период достигла нормальных значений. Затем мы наблюдали еще большее увеличение активности ферментов (увеличение на 22,3%) по сравнению со значениями контрольной группы крыс.

Таблица 5
Активность каталазы (мкмоль Н₂О₂/мин.мг белка) в исследуемых тканях экспериментальных животных (M±m)

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	Печень	Почки	Поджелудочная железа	Тонкий кишечник
Интактная		0,149±0,005	0,177±0,003	0,208±0,004	0,177±0,0001
Обтурация, через:					
1-сутки	Контрольная	0,151±0,005	0,192±0,003	0,221±0,003 ^a	0,192±0,005 ^a
	Опытная	0,171±0,005 ^{a,б}	0,185±0,002	0,200±0,003 ^б	0,189±0,003 ^a
3-сутки	Контрольная	0,157±0,005	0,176±0,004	0,211±0,007	0,188±0,005
	Опытная	0,162±0,003 ^a	0,141±0,002 ^{a,б}	0,217±0,009	0,173±0,003 ^б
7-сутки	Контрольная	0,146±0,004	0,175±0,002	0,208±0,005 ^a	0,175±0,005
	Опытная	0,148±0,005	0,177±0,002	0,202±0,008	0,179±0,003
15-сутки	Контрольная	0,148±0,004	0,168±0,005	0,198±0,004 ^a	0,172±0,008
	Опытная	0,181±0,005 ^{a,б}	0,098±0,001 ^{a,б}	0,209±0,002 ^{a,б}	0,162±0,006

Примечание: Достоверное отличие (P<0,05); а – от интактной группы, б – от контрольной.

Изменение активности каталазы в гомогенате почек имело тенденцию к активации через 1 сутки после нарастания холестаза. Однако эти значения существенно не отличались от таковых в контрольной группе крыс.

Никаких изменений активности каталазы в гомогенате ткани поджелудочной железы и слизистой оболочки тонкой кишки нами не обнаружено.

В пятой главе диссертации «**Описание изменений системы гемостаза в динамике экспериментального холестаза**» изложены результаты анализа наблюдавшихся в эксперименте параметров гемостаза в периоды наблюдения. Таким образом, изучение особенностей параметров системы гемостаза в динамике экспериментального частичного холестаза вне печени показало, что эти параметры претерпеваютcanoобразное изменение в динамике исследования. В начальном периоде исследования (до 3-х суток) преобладали гиперкоагуляционные процессы, затем нарастали гипокоагуляционные процессы (см.табл.6).

Таблица 6
Показатели параметров системы гемостаза у экспериментальных животных

Группы и сроки исследования (сутки)	Группы	Микроагрегация тромбоцитов		I фаза тромбопластинообразования	II фаза тромбопластинообразования			III фаза фибринообразования	
		10-2 сек.	10-6 сек.		АЧТВсек.	ПТИ %	МНО	ПТВ сек	ТВ сек
Интактная		16,5±1,411	34,6±0,1	39±0,23	85,4±2,48	1,29±0,13	12,5±0,12	14,8±0,34	3,5±1,12
Обтурация, через:									

1-сутки	Контрольная	15,4±0,646a	33,2±0,04a	37±0,31a	88±3,48a	1,17±0,22a	12,36±0,42a	14,45±0,44a	3,8±0,32a
	Опытная	14,7±0,005a ^б	32,7±0,09a ^б	36,2±0,2 a ^б	98,7±2,58a ^б	1,16±0,23a ^б	12,29±0,4 a ^б	13,3±0,42a ^б	3,74±0,26a ^б
3-сутки	Контрольная	15,6±0,275a	33,7±0,32a	37,6±0,13a	87,1±2,89a	1,21±0,33a	12,41±0,23a	14,68±0,51a	3,72±0,53a
	Опытная	13,8±0,013a ^б	32±0,14 a ^б	33,7±0,23 a ^б	105±3,79a ^б	1,08±0,43a ^б	11,3±0,31 a ^б	12,1±0,63a ^б	4,25±0,53a ^б
7-сутки	Контрольная	15,9±1,12a	34,1±0,09a	38,3±0,24a	86,2±4,05a	1,23±0,44a	12,45±0,54a	14,8±0,44a	3,67±0,34a
	Опытная	18,1±0,008a ^б	37,09±0,28a ^б	45,8±0,34 a ^б	80,5±3,05a ^б	1,14±0,34a ^б	14,2±0,34 a ^б	15,4±0,74a ^б	2,63±0,34a ^б
15-сутки	Контрольная	16,3±1,021a	34,4±0,03a	38,7±0,01a	85,6±3,97a	1,27±0,15a	12,48±0,15a	15,01±0,35a	3,61±0,33a
	Опытная	22,5±0,009a ^б	40,2±0,4a ^б	48,1±0,0453 a ^б	72,3±2,97a ^б	1,87±0,13a ^б	15,4±0,25 a ^б	16,9±0,23a ^б	2,13±0,46a ^б

Примечание: Достоверное отличие ($P<0,05$); а – от интактной группы, б – от контрольной.

Если в начале исследования это было связано с местным повреждением, вызванным слабым эндотоксикозом и окислительным стрессом, то можно сказать, что в процесс вовлечен весь организм и плазменные факторы, связанные с функцией печени и дефицитом витамина К. Эти изменения отразились и на морфологическом исследовании внутренних органов.

В шестой главе диссертации «**Оценка морфологических изменений внутренних органов при экспериментальном холестазе**» в основной группе не наблюдалось резких морфологических изменений в печени крыс в 1-е сутки условий эксперимента. Дольковое строение печени сохранено, синусоиды одинаковой ширины, пространство Диссе не определяется, определяется нормальный внешний вид гепатоцитов в вышеуказанных участках, гистиоархитектоника долей не изменена, признаки полноты в центральных венах выражены слабо.

Морфологически на 3-е сутки синусоиды относительно расширены, центральная вена также относительно расширена, неравномерная наполненность, в 1-й зоне определяются пространства Диссе. Парный вид гепатоцитов слегка размыт, выявляются неровная траектория вокруг их границ и тени разреженных волокнистых структур, напоминающих изображение базальной мембранны.

Изменения с 7-го дня эксперимента по Раппопорту: в гепатоцитах в зоне 1 выявляют гиалиново-капельную дистрофию, а в отдельных клетках – жировую дистрофию в среднекапельной форме. По сравнению с 3-дневной группой синусоидальные пространства более расширены, а пространства Диссе также расширены неравномерно. Цитоплазма гепатоцитов в зоне 1 светлая, зернистые и гиалиново-капельные включения, гепатоциты увеличены в размерах до разных размеров, гепатоциты подверглись некробиозу. В желчных капиллярах между гепатоцитами в этом состоянии некробиоза выявляются признаки холестаза и межпеченочного холестаза. Определено, что это проявляется расширением синусоидов за счет местной реакции эндотелия и купферовских клеток стенки синусоидов на этом участке. В холангцитах желчных капиллярных сетей в этой области также выявляют расширение сосудов перилобулярной вены вокруг резко дистрофически измененных гепатоцитов и пролиферативно-активные очаги

(см.рисунки 1,2).

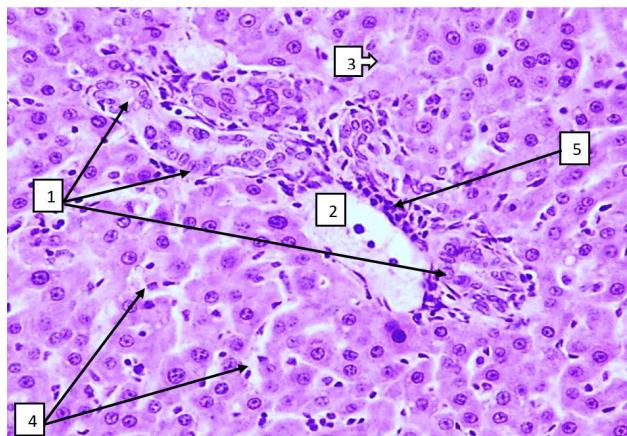


Рис. 1. 3-й день. Крысиная печень. Желчный сосуд (1), кровеносный сосуд перилобулярной вены (2), цитоплазма гепатоцитов участка 1 окрашена сравнительно бледно (3), синусоиды расширены (4), в очаге выявляется лимфоцитарная инфильтрация и пролиферация гистиоцитов (5). В холангиоцитах определяются очаги гиперплазии и пролиферации (6). Краска Г.Э. Размер 20x10.

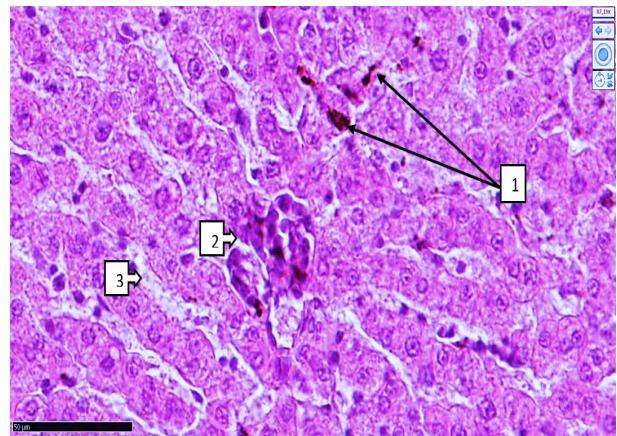


Рис. 2. 7-й день. Столбчатая структура гепатоцитов не изменена. Выявляют холестаз и внутрипеченочное расположение желчных пигментов в желчных капиллярах (1), гиперплазию желчных капилляров в очаге (2), увеличенные синусоиды вокруг него (2), очаги одноклеточного некроза в гепатоцитах (3). Краска Г.Э. Размер 60x10.

Выявляются нарушения кровообращения в гемокапиллярах, умеренные отеки в центральных и перилобулярных венах. При этом в этих участках изменяется архитектура желчных сосудов и определяется пролиферация холангиоцитов. Это, в свою очередь, подтверждает, что гепатоциты в очагах холестаза в этой области сформировали очаги мультифокального некроза, а граница синусоидальных пространств стала резко нечеткой.

В основной группе морфологические изменения почки на 3, 7 и 15-е сутки варьировали от динамических изменений до периодического развития полноты клубочковых сосудов, на 7-е и 15-е сутки увеличивалась полнота афферентной артерии, Боуменовское пространство расширено и приобрело полукруглую форму, на 15-е сутки повышенна пролиферативная активность мезангимальных клеток, на проксимальных 7,15 сутки моноклеточный некроз в канальцах, выявлен мультифокальный сегментарный некроз. В то же время установлено, что резкое накопление однородных темноокрашенных белковых структур в пространстве проксимальных канальцев приводит к возникновению вынужденной реабсорбции и развитию гиалиново-капельной дистрофии в эпителии проксимальных канальцев. Та же сцена дистально на 7, 15 день было обнаружено, что это наблюдается и в эпителии канальцев, причем в дистальных пространствах канальцев гомогенные белковые структуры имели сетчатый и гиалиноподобный вид. Определяется резкое расширение периканаликулярных сосудов, развитие очагов лимфоцитарной инфильтрации в промежутке.

Характеризуется появлением белковых тел в моче и появлением

протеинурии с клинико-морфологической точки зрения (см.рис.3,4).

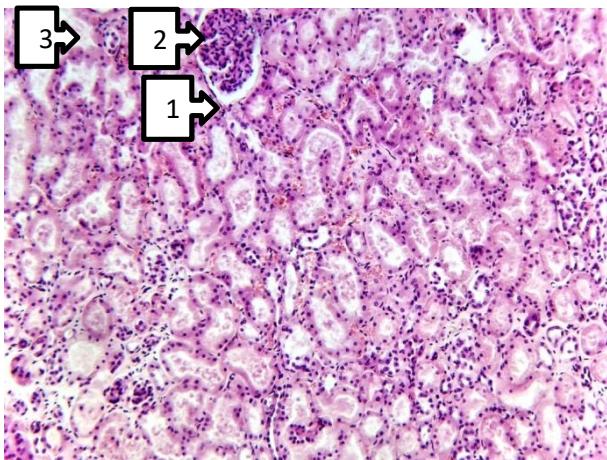


Рис. 3. Исследовательская группа. 3-й день. Кортикальный слой почечной ткани. Вокруг шара появляется отек (1). Глобулальная сетка имеет гиперклеточный вид (2), определяется некробиоз в эпителии проксимальной стенки канала и гомогенные грубодисперсные белковые структуры в полости (3). Краска Г.Э. Размер 40x10

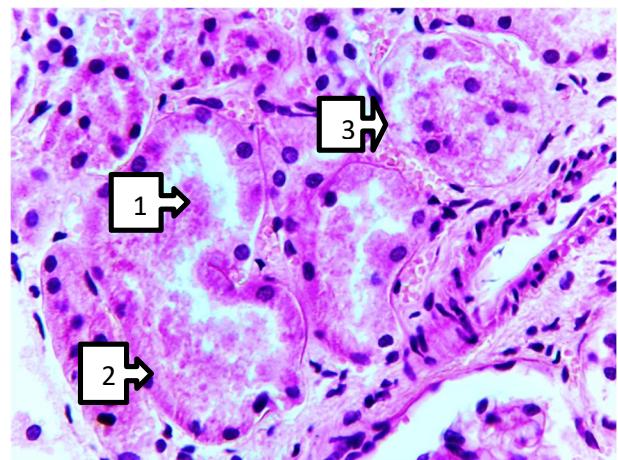


Рис. 4. Исследовательская группа. 7-й день. Очаги мультифокального некроза в проксимальных канальцах (1), очаги лейкоцитарной инфильтрации, развивающейся в периканаликулярных ветвях (2), полнота сосудов периканаликулярной вены (3). Краска Г.Э. Размер 40x10.

В селезенке морфологические изменения проявлялись в основном признаками медленно формирующегося полноты на 1,3-е сутки, а на 7-15-е сутки - преимущественно резкой полнотой трабекулярных артерий, образованием резких пролиферативных очагов ретикулоцитов вокруг центральных артерий, начальным уменьшением Т-лимфоциты, а затем лимфоидные фолликулы на 15-е сутки. Определено, что вариабельная смесь Т- и В-лимфоцитов в маргинальной зоне увеличена за счет формирования полукруглой формы по направлению к этой зоне.

При этом установлено, что за счет резкого наполнения пульпарных вен вокруг сухожилий Бильрот и формирования очагов диапедезных кровоизлияний выявляется расширение красной пульпы селезенки и резкое увеличение ее занимаемой площади.

Разрушение лимфоидной фолликулярной и окружающей ретикулярной стромы, а также очагов некроза клеточных компонентов ткани, расположенных вокруг очагов острого кровоизлияния вокруг красной пульпы. Установлено, что оно продолжалось с резким увеличением количества сидерофагов вокруг очагов кровоизлияний и формированием пролиферативных очагов ретикулярных клеток.

Именно возникновение очагового некроза в ткани селезенки, называемого в условиях эксперимента холестазом, подтверждает, что стенки всех кровеносных сосудов, в том числе и пульповые вены селезенки, в результате холемии внезапно наполнились кровоизлияниями.

В конце нашего исследования на основе приведенных выше данных мы попытались схематично выразить механизм патогенетической цепи, которая

частично формируется на ранних стадиях холестаза. На схеме проведенные нами исследования выделены отдельным цветом (желтым). Изменения в системе гемостаза выражались двояко, так как до 3-го дня исследования наблюдалась гиперкоагуляция, а затем гипокоагуляция (см.рис. 5).

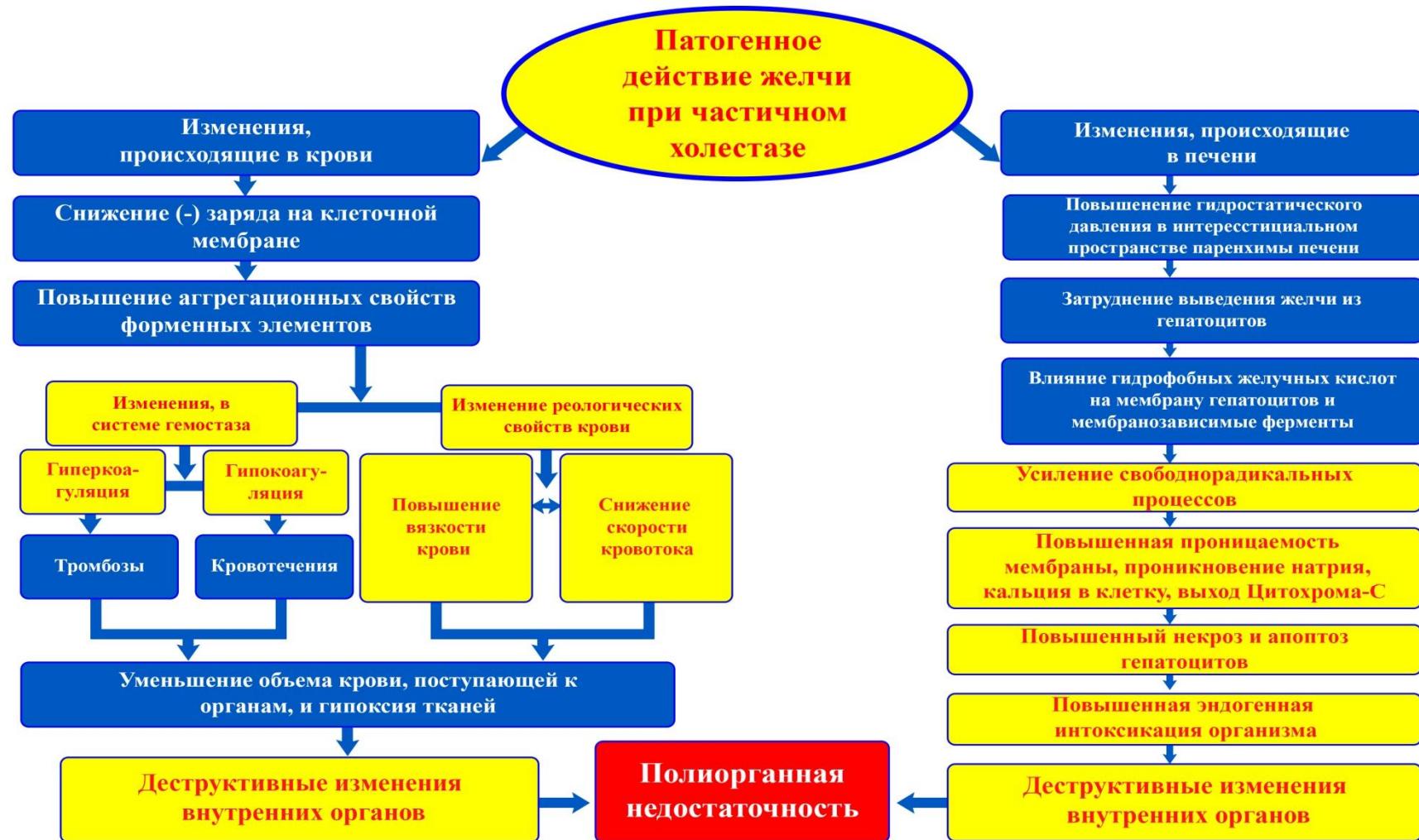


Рис. 5. Цепочка патогенетических механизмов, формирующихся на ранних стадиях частичного холестаза

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Патогенез структурно-функциональных нарушений паренхиматозных органов и системы крови при экспериментальном холестазе**» сформулированы следующие выводы:

1. Цитолиз гепатоцитов при внепеченочном частичном холестазе в условиях эксперимента достигал наибольших показателей на 7-е сутки экспериментов. Об этом свидетельствовало резкое повышение клеточных ферментов и метаболитов в плазме крови. Реологические свойства крови в этот период также изменились, особенно в сосудах с низким гидродинамическим давлением, статистически достоверно по сравнению с показателями нормы: увеличилась динамическая вязкость, снизилась скорость кровотока. Это неизбежно вызывает гипоксическое состояние внутренних органов и полиорганную недостаточность.

2. В результате влияния продуктов цитолиза на свойства мембран эритроцитов стимулируются свободнорадикальные процессы в них, усиливается перекисное окисление мембран, повышается их склонность к агрегации. Эти реологические изменения привели к структурным и функциональным изменениям не только в паренхиме печени, но и в других внутренних органах.

3. При внепеченочном экспериментальном холестазе повышенное перекисное окисление липидов наблюдалось в гомогенатах печени, почек, слезенке, поджелудочной железы и тонкого кишечника. Наиболее сильные изменения наблюдались в печени и почках во все сроки исследования. Уровни МДА в поджелудочной железе резко возрастали в 1 и 3 дни эксперимента. Активация свободнорадикальных процессов в тонком кишечнике соответствовала 7 и 15 дням эксперимента. Эти результаты свидетельствуют о том, что на всех стадиях развития холестаза частично нарушается деятельность органов тела и возникает ранняя полиорганская недостаточность.

4. При оценке параметров системы гемостаза при внепеченочном экспериментальном холестазе они изменяются волнообразно в зависимости от уровня и длительности интоксикации: гиперкоагуляция наблюдалась в начальном периоде обтурации (меньше эндогенной интоксикации), в конце исследования (усиление интоксикации) наблюдалась гипокоагуляция.

5. При изучении структурных изменений паренхиматозных органов при экспериментальном холестазе в печени наблюдается: дистрофия гепатоцитов (3-й день), некроз паренхимы, лимфоидная инфильтрация и регенерация (7-й день), усиление склеротических изменений и процессов регенерации (15-й день), а в сосудах почки и слезенки развитие полнокровия (3,7-е сутки), и возрастание активности пролиферативных процессов на последний день исследования (15-е сутки). Именно возникновение процесса очагового некроза в тканях слезенки подтверждает, что холемия сопровождалась резким полнокровием и кровоизлияниями в стенки всех кровеносных сосудов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 FOR THE AWARD OF
ACADEMIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AKHMEDOV KAMOLIDDIN HAKIMOVYCH

**PATHOGENESIS OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF
PARENCHYMATOUS ORGANS AND BLOOD SYSTEM IN EXPERIMENTAL
CHOLESTASIS**

14.00.16- Normal and pathological physiology

**ABSTRACT
of the dissertation of doctor (DSc) of medical sciences**

TASHKENT- 2024

The theme of doctoral dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.3.DSc/Tib909.

The doctoral dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific council (www.tma.uz) and on the Information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Karimov Hamid Yakubovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Sayfullaeva Saida Akramjonovna

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher

Zhuraeva Mohigul Azimjonovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Sattorov Zhamoliddin Bakhronovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Leading organization:

**Privolzhsky Research Medical University
(Russian Federation)**

The dissertation will be defended on «____» 2024 at ____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. 2-educational building, building «B», 1st floor, 7-room. Tel/fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation sent out on «____» 2024
(mailing report №____ on «____» 2024)

G.I.Shaikhova

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh.Alimukhamedov

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.D.Usmanov

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research is the improving the pathogenetic approach to studying the mechanisms of development and dynamics of functional and structural changes occurring in internal organs and the blood system during cholestasis under experimental conditions.

The object of the research were 144 white male rats weighing 150-200 grams were taken from the laboratory of toxicology and pharmacotherapy of the interuniversity Central Research Laboratory of the Tashkent Medical Academy during 2019-2022.

Scientific novelty of the research is as follows:

pathophysiological changes in the liver and biliary tract, changes occurring during cholestasis, the manifestation of clinical symptoms of manifest forms of cholestasis that occur after irreversible structural changes in internal organs, in most cases leading to severe complications and increased mortality, are substantiated;

systematically identified mechanisms of irreversible changes in the blood system and parenchymal organs - liver, kidneys, spleen, depending on the duration and degree of cholemia and multiple organ failure that develops in the early period;

it has been proven that under the influence of bile acids in the pathogenetic chain, endogenous intoxication develops in the body, free radical processes are in the lead, the LPO/AOP system is also involved, which shows the course of oxidative stress;

it has been proven that when observing the rheological properties of blood in experiment and at different pressures, changes in its dynamic viscosity and flow rate were obvious at low pressures, which indicates that destructive changes are observed more in small capillaries;

it has been proven that a violation of the angioarchitecture of organs under experimental conditions leads to an increase in LPO and an imbalance of the LPO/AOP system in the tissues of the liver and kidneys; these processes progress in the kidneys, and when assessing the parameters of the hemostatic system, depending on the level and duration of intoxication, hyper- and hypocoagulation is observed.

Implementation of research results. According to the conclusion of the expert council of the Tashkent Medical Academy No. 11/046 dated January 05, 2024 (a letter from the Tashkent Medical Academy No. 11/046 dated January 05, 2024 on the introduction of scientific innovations in other health care institutions was submitted to the Ministry of Health:

the first scientific innovation: the validity of pathophysiological changes in the liver and biliary tract, changes occurring during cholestasis, manifestations of clinical symptoms of manifest forms of cholestasis that occur after irreversible structural changes in internal organs, in most cases leading to severe complications and increased mortality was introduced into practice by orders of the Kashkadarya branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases No. 65 dated July 11, 2023, Andijan State Medical Institute No. 93/1 dated September 23, 2023, Bukhara Regional Bureau of Pathological

Anatomy No. 4341 dated July 23, 2023. and Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 34/I dated 10/09/2023. *The social effectiveness of scientific innovation is as follows:* by eliminating the occurrence of dynamics of functional and structural changes in internal organs, in particular parenchymal organs with partial cholestasis of the extrahepatic bile ducts, it is possible to prevent changes in the functional structures of the body, as well as improve the diagnostic procedure by developing established patterns that can serve as the fundamental basis for preventive and therapeutic measures to prevent possible complications of multiple organ failure. *The economic efficiency of scientific innovation:* pathophysiological changes in the liver and biliary tract, manifest forms of clinical symptoms of cholestasis appear after the occurrence of irreversible structural changes in the internal organs, in most cases with the aim of reducing the level of severe complications and mortality, as well as preventing these changes. which occurred in one patient, on average 120,000 UZS per day of treatment, allowed saving 1,440,000 UZS per course of treatment. *Conclusion:* by preventing severe complications and lethality of changes in the liver and biliary tract, the occurrence of cholestasis after irreversible structural changes in internal organs, it is possible to save 1,440,000 UZS of budget funds per patient;

the second scientific innovation: systematically identifying the mechanisms of irreversible changes in the blood system and parenchymal organs - liver, kidneys, spleen, depending on the duration and degree of cholemia and multiple organ failure, formed in the early period was introduced into practice by orders of the Kashkadarya branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases No. 65 dated July 11, 2023, Andijan State Medical Institute No. 93/1 dated September 23, 2023, Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 4341 dated July 23, 2023 and Khorezm Regional Bureau of Pathology Anatomy No. 34/I dated 10/09/2023. *The social effectiveness of scientific innovation is as follows:* as a result of the systematic identification of mechanisms of irreversible changes in the blood system and parenchymal organs - liver, kidneys, spleen, depending on the duration and degree of cholemia and multiple organ failure that develops in the early period, conditions were created to prevent complications arising from the disease through early diagnosis of the disease and became the basis for the formation of an effective system for treating the disease, as well as for improving the quality of life of patients and preventing disability. *The economic efficiency of scientific innovation:* 120,000 UZS for day treatment in order to systematically identify mechanisms leading to irreversible changes in the blood system and parenchymal organs, liver, kidneys, spleen, depending on the duration and degree of cholemia and early multiple organ failure with with the aim of preventing changes that occurred in one patient, which allowed saving 1,440,000 UZS in one course of treatment. *Conclusion:* by systematically identifying the mechanisms of irreversible changes in the blood system and parenchymal organs - liver, kidneys, spleen, depending on the duration and degree of cholemia and multiple organ failure that develops in the early period, it is possible to save 1,440,000 UZS of budget funds per patient;

the third scientific innovation: evidence that under the influence of bile acids in the pathogenetic chain, endogenous intoxication develops in the body, free radical processes are in the lead, the LPO/AOP system is also involved, which shows the course of oxidative stress has been introduced into practice by orders of the Kashkadarya branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases No. 65 dated 07.11.2023, Andijan State Medical Institute No. 93/1 dated 09.23.2023, Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 4341 dated 07.23.2023 and Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 34/I from 09.10.2023. *The social effectiveness of scientific innovation is as follows:* the development of endogenous intoxication under the influence of bile acids in the pathogenetic chain in the body, the leadership of free radical processes is based on the fact that a mechanism has been created to prevent changes caused by lipid peroxidation, and to prevent functional changes occurring in the body. *The economic efficiency of scientific innovation:* in the pathogenetic chain in the body, endogenous intoxication develops under the influence of bile acids and free radical currents are in the lead; lipid peroxidation or the antioxidant system is also involved, that is, oxidative stress takes place, in order to prevent the changes that took place in per patient, on average 120,000 UZS per day of treatment, one course allowed saving on treatment 1,440,000 UZS. *Conclusion:* in order to prevent the development of endogenous intoxication of the body under the influence of bile acids in the pathogenetic chain, it is possible to save 1,440,000 UZS of budget funds per patient;

the fourth scientific innovation: evidence that when observing the rheological properties of blood in experiment and at different pressures, changes in its dynamic viscosity and flow rate were obvious at low pressures, which indicates that destructive changes are observed more in small capillaries was introduced into practice by the orders of Kashkadarya Branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases No. 65 dated 07/11/2023, Andijan State Medical Institute No. 93/1 dated 09/23/2023, Bukhara Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 4341 dated 07/23/2023 and Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 34/I dated 10/09/2023. *The social effectiveness of scientific innovation is as follows:* when observing the rheological properties of blood in experiment and at different pressures, changes in its dynamic viscosity and flow rate were obvious at low pressures, which indicates that destructive changes are observed more in small capillaries, this served as the basis for the development of preventive and therapeutic measures aimed to prevent the occurrence of more severe complications. *The economic efficiency of scientific innovation:* in an experiment, when we observe the rheological properties of blood at different pressures, changes in its dynamic viscosity and displacement rate are obvious at low pressures, which prevents the occurrence of destructive changes in small capillaries, saving an average of 120,000 UZS per day of treatment per patient, and this allowed 1 million 440 thousand UZS for one course of treatment. *Conclusion:* when observing the rheological properties of blood experimentally and at various pressures, changes in its dynamic

viscosity and flow rate were evident at low pressures, preventing destructive changes in smaller capillaries allowed saving 1,440,000 UZS;

the fifth scientific innovation: evidence that a violation of the angioarchitecture of organs under experimental conditions leads to an increase in LPO and an imbalance of the LPO/AOP system in the tissues of the liver and kidneys, these processes progress in the kidneys, and when assessing the parameters of the hemostatic system, depending on the level and duration of intoxication, hyper- and hypocoagulation is observed was introduced into practice by orders of the Kashkadarya branch of the Republican Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases No. 65 dated July 11, 2023, Andijan State Medical Institute No. 93/1 dated September 23, 2023, Bukhara Regional Bureau pathological anatomy No. 4341 dated July 23, 2023 and Khorezm Regional Bureau of Pathological Anatomy No. 34/I dated October 09, 2023. *The social effectiveness of scientific innovation is as follows:* it has been proven that a violation of the angioarchitecture of organs under experimental conditions leads to an increase in lipid peroxidation and an imbalance of the lipid peroxidation/AOP system in the tissues of the liver and kidneys, these processes progress in the kidneys, and when assessing the parameters of the hemostatic system, depending on the level and duration of intoxication, hyper- and hypocoagulation is observed. The effectiveness of diagnostic and therapeutic measures was assessed. *The economic efficiency of scientific innovation:* In order to prevent violations of the angioarchitecture of organs under experimental conditions, lipid peroxidation and the manifestation of an imbalance of the antioxidant defense system in the tissues of the liver and kidneys, the active occurrence of these processes in the kidneys and assessment of the effectiveness of the parameters of the hemostasis system in one patient on average 120,000 UZS for one day of treatment, one course allowed saving 1,440,000 UZS on treatment. *Conclusion:* by preventing violations of the angioarchitecture of organs under experimental conditions, increasing LPO and imbalance of the LPO/AOP system, it was possible to save 1,440,000 UZS of budget funds per patient.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 165 pages.

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

I бўлим (I часть, I part)

1. Ахмедов К.Х. Механизмы изменения кровотока внутренних органов и структурно-метаболических нарушений при холестазе// *Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi* 2023-yil. ISBN-978-9910-738-09-8, 104 с (монография).
2. Ахмедов К.Х., Эргашов М.А., Бабаева Л.Р. Особенности реологических свойств крови животных в динамике экспериментального холестаза// «*Tibbiyotda yangi kun*» jurnali, 10 (48) 2022 g., 324-327 с. (14.00.00; №22).
3. Axmedov K.H., Boltayev E.X., Meliboboyev A.N., Surabova Z.X. Catalase activity in the homogenates of internal organs in the dynamics of extrahepatic experimental cholestasis// Евразийский вест. педиатрии journal, 3(14) 2022 31-34 p.
4. Ахмедов К.Х., Болтаев Э.Х., Мелибобоев А.Н., Сурабова Ж.Ш. Особенности некоторых биохимических показателей в сыворотке крови при экспериментальной частичной обструкции внепеченочных желчных протоков в зависимости от длительности обструкции// Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси, №8, 2023. 38-41 с. (14.00.00; №13).
5. Axmedov K.H., Xurmatova D.A., Kurbonova S.T., Surabova J.Sh. Kidney Microcirculation Condition in Extrahepatic Cholestasis Dynamics// American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 13(4): 521-524 p.
6. Ташматов С.А., Ахмедов К.Х., Сурабова Ж.Ш. Морфологические особенности печени при внепеченочном частичном экспериментальном холестазе// *Nazariy va klinik tibbiyot* jurnali 4.2023y 221-223 с. (14.00.00; №3).
7. Ахмедов К.Х. Экспериментал холестазда коагуляцион гемостаз ички йўлининг ўзига хос хусусиятлари// «*Tibbiyotda yangi kun*» jurnali, 10 (60) 2023 g., 467-470 б. (14.00.00; №22).
8. Ахмедов К.Х. Полиорганная недостаточность при частичной обтурации внепеченочных желчных протоков в эксперименте *Nazariy va klinik tibbiyot* jurnali 4.2023y 177-182 с. (14.00.00; №3).
9. Ахмедов К.Х. Состояние микрогемоциркуляции поджелудочной железы в динамике внепеченочного холестаза *Gumanitar va tibbiy fanlar* jurnali №3(09), 2023y 147-152 с.
10. Axmedov K.H., Boltayev E.X. Xolestazda o‘rtacha massali molekulalar darajasi va jigar holatining o‘zaro bog‘liqligi // *Gumanitar va tibbiy fanlar* jurnali №4(10), 2023y 180-183 б.

II бўлим (II часть, II part)

11. Axmedov K.H., Surabova J.S., Allanazarova N.L. Features of Rheological Properties of Animal Blood in the Dynamics of Experimental Cholestasis// *Acta*

12. Ахмедов К.Х., Болтаев Э.Х., Алланазарова Н.Л., Сурабова Ж.С. Особенности содержание холестерина в сыворотке крови при экспериментальном внепеченочном холестазе//«Учения авиценны и современная Медицина» Сборник статей и тезисов II-ая научно-практическая конференция с международным участием (Бухара, 6 -7 декабря 2022 г.) 44 с.
13. Ахмедов К.Х. Активность каталазы в динамике внепеченочного экспериментального холестаза// Вестник фундаментальной и клинической медицины 2022, №3 (3) 45 с.
14. Ахмедов К.Х. «Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем» - Международная научно-практическая конференция (Ташкент, 16 июня 2023 года) - Ташкент: in Science, 2023 г. 11-12 с.
15. Ахмедов К.Х. Изучение полиорганная недостаточность при экспериментальном холестазе// Development of pedagogical technologies in modern sciences International scientific-online conference TURKISH <https://doi.org/10.5281/zenodo.10000369>
16. Ахмедов К.Х. Особенности изменения динамические вязкости крови в динамике экспериментального холестаза// Current approaches and new research in Modern sciences International scientific-online conference POLAND <https://doi.org/10.5281/zenodo.10000385>
17. Axmedov K.H. Ektragepatik qisman eksperimental xolestazda jigarning morfologik xususiyatlari// “Atrof-muhit omillari ta’sirida yuzaga keladigan kasalliklar patogenezining dolzarb aspektlari” Xalqaro ilmiy-amaliy konferentsiya materiallari to‘plami Tashkent 2023y.4-5 b
18. Ахмедов К.Х., Эргашов М.А., Содикова Л.С. Интенсивность пол в гомогенатах почек крыс в динамике внепеченочного холестаза// “Tibbiyotdagi zamonaviy ilmiy tadqiqotlar: dolzarb muammolar, yantuqlar va innovatsiyalar” mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari toplami 2022-yil 13-may 67 с.
19. Axmedov K.H., Surobova J.Sh. Ekstragepatik qisman eksperimental xolestazda jigarning morfologik xususiyatlari// Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dastur № DGU 26617 Talabnoma raqami: DGU 20235600 28.06.2023y.
20. Axmedov K.H. Jigardan tashqari xolestaz sindromida qonning reologik ko‘rsatkichlari, gemostaz tizimi parametrlari va tashxisot usullarini optimallashtirish// Uslubiy tavsiyanoma. Termiz 2023. 20 b.
21. Axmedov K.H. Jigardan tashqari o‘t yo‘llarining qisman obturasiyasida parenximatoz a’zolar morfologik o‘zgarishlarini dinamikada aniqlash usuli// Uslubiy tavsiyanoma. Termiz 2023. 18 b.