

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ҲАЙИТОВ МАҚСУД САМАДОВИЧ

**ЖИГАРНИНГ ФИБРОЗЛАНИШ МЕХАНИЗМИДА КОЛЛАГЕН
АЛМАШИНУВИ БУЗИЛИШИНING ЎРНИ**

03.00.01 –Биокимё

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2024

УЎК: 616.13-004.6; 612.015.348+615.373:616-073.178-092.9

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)

Ҳайитов Мақсуд Самадович

Жигарнинг фиброзланиш механизмида
коллаген алмашинуви бузилишининг ўрни..... 3

Хайитов Мақсуд Самадович

Роль нарушения обмена коллагена
в механизме фиброзирования печени..... 27

Khayitov Maksud Samadovich

The role of collagen metabolism disorders
in the mechanism of liver fibrosis..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ҲАЙИТОВ МАҚСУД САМАДОВИЧ

**ЖИГАРНИНГ ФИБРОЗЛАНИШ МЕХАНИЗМИДА КОЛЛАГЕН
АЛМАШИНУВИ БУЗИЛИШИНинГ ЎРНИ**

03.00.01 –Биокимё

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ-2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib810 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Иноятова Фируза Ҳидоятовна
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонент:

Юлдашев Носир Мухамеджанович
биология фанлари доктори, профессор

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон Республикаси)

Ётақчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

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

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2024 йил « ____ » _____ да тарқатилди.
(2024 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

М.Ж. Аллаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси, биология фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. ЖССТ маълумотларига кўра, сўнгги 20 йил ичида дунёда аҳоли ўлимининг юқори бўлишига олиб келадиган жигар касалликлари сонининг кўпайишига мойиллик кузатилмоқда. Муаллифлар таъкидлашicha, «...бугунги кунда турли хил гепатобилиар патологияси мавжуд беморлар сони 2 миллиарддан ошган...»¹. Жигар тўқимаси фиброзланишининг молекуляр механизмларини таҳлил қилиш, эрта ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда самарали маҳаллий гепатопротекторлардан фойдаланган ҳолда даволаш муолажаларини такомиллаштириш ва клиник амалиётга жорий қилишга имкон беради. Гепатоцитлар шикастланишининг асосий механизмларига оксидланишли стресс, гипоксия, оксидаза ва оксигеназа фермент тизимларининг бузилиши ва бошқалар киради. Турли хил гепатотоксик омиллар ҳисобига гепатоцитларда иммун ва митохондриял апоптоз йўллари фаоллашади. Тиббиётда кенг қўлланиладиган жигарнинг эластография ва биопсияси асосан фибрознинг F2 ва F3 босқичларини ташхислайди. Жигар циррозини даволашда қўлланиладиган синтетик ва ўсимлик дори воситалари метаболик жараёнларнинг маълум бир циклларига таъсир этади. Шу сабабли жигар фиброзланиш жараёнида коллаген алмашинуви бузилишларини эрта ташхислаш мезонларни ишлаб чиқиш, республикада маҳаллий хом ашёдан ишлаб чиқарилган янги комбинирланган дори воситаларини гепатопротектор хусусиятларини баҳолаш ва клиник амалиётга тадбиқ этиш муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда жигарнинг фиброзланиш механизмида коллаген алашинуви бузилишининг ўрни ташхислаш бўйича қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тажриба шароитида жигар циррози ривожланиш динамикасида коллаген алмашинуви кўрсаткичлари, бириктирувчи тўқима ҳосил қилишининг молекуляр механизмларида III ва IV турдаги коллагенлар, гиалурон кислотасини аҳамияти, фиброзланиш жараёнларини эрта ташхислаш мезонларни ишлаб чиқиш ҳамда маҳаллий ишлаб чиқарилган Гепамес ва Импелдан фойдаланиш самарадорлигини баҳолашга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, жигар циррози механизмини чуқур таҳлил қилиш асосида уни эрта ташхислаш ва даволаш муолажаларини оптималлаштириш бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий санитария хизматида аҳолига малакали

¹Соловьева Ю.А. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2020. – №4 (21). – С. 45-54.

хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда жигарнинг фиброзланиш механизмида коллаген аламашинуви бузилишининг ўрнини асослаш, гепатотроп таъсирга эга дори воситаларни яратишга қаратилган 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 механизмларини жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 10 февралдаги ПҚ-5199-сон «Ўзбекистон Республикасида гематология ва трансфузиология хизматларини ривожлантириш, шунингдек онкогематологик ва даволаб бўлмайдиган касалликларга чалинган шахсларни янада қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳоннинг етук олимлари томонидан жигар циррози эпидемиологияси, клиник кечиши, патогенези, фиброзланишнинг молекуляр механизмлари турли хилдаги экспериментал моделларда ўрганилган. Жигарнинг фиброзланиш босқичларини ташхислашда олимлар томонидан бевосита ва билвосита диагностика мезонлари ишлаб чиқилган, ҳамда касалликни даволашнинг асосий тамоиллари яратилган. Бу йўналишдаги изланишлар чет эллик олимлар: Yu-long Bao ва бошқалар (2021); Linda D. Ferrell ва Sanjay Kakar (2011); Jaume Bosch, Roberto J. Groszmann, Vijay H. Shah (2015); Yasuko Iwakiri, Jonel Trebicka (2021); Shu Dong, Qi-Long Chen, Ya-Nan Song ва бошқалар (2018); Wei Hou, Wing-Kin Syn; Lei Zheng, Zhifeng Zhao, Jiayun Lin et al. (2018), Natascha Roehlen, Emilie Crouchet and Thomas F. Baumert (2020); Cornelius Engelmann, Joan Clària, Gyongyi Szabo, Jaume Bosch, Mauro Bernardi (2021); Fadhil Bader Shamkhi, Fadhil Abdullah AL Abbudi, Mohammed Hadi Alrekabi, Mohammed Imran Hamzah (2022), жигар касалликларини ўрганиш Европа ассоциацияси (EASL) томонидан вирусли А, В, С гепатитлари, жигар циррозини даволаш клиник тавсияномалари ишлаб чиқилган. Мустақил ҳамдўстлик мамлакатлари олимлари, жумладан, РФ ФА академиклар ва фахрий аъзолари В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, С.Д.Подымова, А.Г.Комова (2021) томонидан жигарнинг

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

диффуз касалликлари этиологияси, патогенези, ташхислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқишган. Д.И.Трухан (2016) жигар энцефалопатиясининг асосий механизмлари ва даволаш тамоилларини ўрганган. Сурункали вирусли гепатитларда жигар фибрози ривожланишида цитокинларнинг аҳамияти аниқланган (И.Л.Кляритская, Е.И.Стилиди, 2010). Сурункали гепатитлар ва жигар циррози ташхисда гиалурон кислота, де Ритис коэффиценти ва васкулоэндотелиал ўсиш омилининг диагностика сезувчанлик ва спецификлигини таҳлили қилган (А.П.Щёктова, И.А.Булатова, А.П.Ройтман, 2020). В.В.Базарный, Е.Н.Бессонова, Л.И.Савельев, Н.Ф.Климушева ва бошқалар (2018) жигар циррози лаборатор ташхиси билан шуғулланишган. Белорусиялик олимлар асосан ўткир, сурункали гепатитлар ва жигар циррози моделларини яратилган. В.М.Цыркунов, Н.И.Прокопчик, В.Н.Андреев ва бошқалар жигар фибрози морфологияси (2017), Е.И.Лебедева, О.Д.Мяделец (2019) эса жигар фиброгенезини ҳужайра-молекуляр механизмларини таҳлил қилишган. Украиналик олимлар Б.Б.Осипов, А.Н.Лызигов, А.А.Лызигов ва бошқалар (2017) жигар циррозини даволашда ҳужайра терапияси билан шуғулланишган. В.И.Диденко (2013) – жигар фиброзини аниқлашнинг замонвий усулларини ўрганиш билан шуғулланган, А.Г.Опарин, Н.В.Лаврова, А.В.Благовещенская (2016) турли хил ўсимлик моддаларини гепатопротектив хусусиятларини ўрганишган. Тожикистонлик олим Д.А.Азонов (2017) ва унинг шогирдлари жигар фармакотерапияси билан шуғулланишган.

Ўзбекистонда, жумладан, болаларда жигар касалликлари эпидемиологияси, патогенези, клиник кечиши ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш (Ф.И.Иноятова, 2009), жигарнинг вирусли жароҳатланишининг этиологияси, патогенези, клиникаси ва даволаш бўйича текширувлар (Э.И. Мусабаев, 2000), жигарни токсик зарарланиши патогенези (Н.Х. Абдуллаева, Х.Я. Каримова, 1989), жигар касалликларини ўсимлик моддалари билан даволаш (З.З.Хакимов, 1999), жигар фиброгенези, ташхислаш мезонлари ва фармакотерапияси (Ф.Х. Иноятова, 2023), жигар фиброзини ташхислаш усуллари (И.Н.Эгамова, В.Ш.Рахимова, Н.А.Ярмухамедова, Н.Н.Волкова, 2020), жигар циррози ва вирусли гепатитларда биотрансформацияга жавоб берувчи генлар полиморфизми (С.Б.Азимова, 2014) борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган.

Шундай қилиб, адабиётлар таҳлили жигар касалликлари ўсиб боришига моиллигини, ҳамда муаммонинг тиббий ва ижтимоий аҳамиятини очиб берди. Турли хилдаги кўплаб гепатопротекторларни яратилишига қарамасдан, жигар циррозини даволашда уларнинг самарадорлиги паст бўлиб қолмоқда. Бу янги юқори самарали гепатопротекторларни ишлаб чиқиш ва уларнинг таъсир механизмини ўрганиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №011800232 «Айрим патологик ҳолатларни ривожлантириш ва уларни тузатишнинг молекуляр-ҳужайравий

механизмлари» (2018-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: жигарнинг сурункали токсик жароҳатланишининг молекуляр механизмларини, фибротик жараёнларнинг шаклланишини ўрганиш ва улар асосида терапевтик тадбирларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

жигарда фибротик жараёнларни ривожлантиришда тетрахлорметан ва этил спиртини биргаликда юбориш самарадорлигини баҳолаш;

жигар фиброзланиши жараёнларида IV турдаги коллаген, N-терминал пептид (PIIINP) ва гиалурон кислотаси миқдорини аниқлаш;

ишлаб чиқилган моделда жигар фибрози ривожланишини морфологик жиҳатдан баҳолаш;

жигар фибрози эрта ташхисининг мезонларини ишлаб чиқиш ва уларнинг самарадорлигини баҳолаш;

экспериментал ҳайвонларнинг жигаридаги фибротик жараёнларни сусайтиришда маҳаллий Гепамес ва Импел дори воситалари самарадорлигини қиёсий баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 5 интакт ва 45 та жигар циррозига ўтувчи сурункали токсик гепатитли оқ Шиншилла зотли қуёнлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида жигарнинг фиброзланиш механизмида коллаген аламашинуви бузилишининг ўрнини баҳолашда янги маҳаллий комбинацияланган Гепамес ва Импел дорилари, тажрибавий ҳайвонларнинг периферик қон, қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичлари, жигар тўқимасининг бўлақлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Жигарнинг фиброзланиш механизмида коллаген аламашинуви бузилишининг ўрни баҳолашда биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажриба шароитида қуёнларда жигар циррози моделини тетрахлорметаннинг 30% мойли эритмасини 1 мл/кг тана оғирлигига 30 кун давомида ҳафтасига 2 мартадан, сўнг 50 кунга қадар 50% мойли эритмасини 1 мл/кг қорин бўшлиғига юбориш ва гепатотоксик хусусиятини ошириш мақсадида тажрибанинг 3-қунидан бошлаб қунига бир мартадан 5% этил спирт эритмасидан 5 млдан оғиз бўшлиғига юбориш орқали 40-60 кунларда фибрознинг II ва III даражаларининг ривожланиши исботланган;

таклиф этилаётган моделда ҳайвонларнинг қон зардобида хужайралараро матрикснинг таркибий қисмлари N-терминал пептид (PIIINP), коллагеннинг IV (COL-IV) тури ҳамда гиалурон кислотаси (HA) миқдорини стандарт фиброзланиш таснифига кўра жадаллашувининг ортиб бориши исботланган;

жигарда фиброзланиш даражасини баҳолаш мақсадида тажриба ҳайвонларининг қон зардобида аниқланган биокимёвий кўрсаткичлар асосида баҳоланган

COL-IV+PIIINP+HA/албумин+сийдикчил+протромбин индексининг миқдорини, соддалаштирилган баҳолаш усули HA/сийдикчил

миқдорига нисбати натижаларига кўра НА/сийдикчил индексининг самарадорлиги исботланган;

жигарда фиброзланиш жараёнини сусайтиришда янги маҳаллий дори воситаларининг қон зардобдаги ҳужайралараро матрикс таркибий қисмларининг миқдорини камайиши, фиброз индекслари ва маълум даражада жигар тузилишининг тикланиши билан намоён бўлганлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қуёнларда тажрибанинг 40-60 кунларида Metavir таснифи бўйича F2 ва F3 қисқа муддатларда фиброз/цирозга ўтиши билан ифодаланувчи сурункали жигар шикастланишининг модели ишлаб чиқилган;

жигар фиброзининг асосий патогенетик механизмлари асосланган ва улар асосида жигар фиброзини баҳолашнинг эрта ташхислаш мезони ишлаб чиқилган;

жигарда фиброзланиш жараёнларини секинлаштиришда Гепамес ва, айниқса Импелнинг юқори самарадорлиги баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган биокимёвий, иммунофермент, морфологик ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида жигарнинг фиброзланиш механизмида коллаген аламашинуви бузилиши баҳолашнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қисқа вақт ичида фиброз/цирозга ўтадиган сурункали гепатит моделини яратиш имконияти, жигарни фиброзланиш жараёнларининг молекуляр механизмлари асослаш, бунда ҳужайралараро матрикснинг таркибий қисмларини жадал синтезланишининг аҳамияти, Гепамес ва Импел дори воситаларнинг антифибротик таъсири молекуляр механизмларини баҳолашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жигар фиброзланиши жараёнларини эрта башоратлаш (COL-IV+PIIINP+HA)/(албумин+сийдикчил+ПТИ нисбатида кўрсаткичнинг 5,00 гача бўлиши коллаген тўпламлари шаклланишининг бошланишини кўрсатади (F1 босқичи), 5,0 дан 10,0 гача – F2 босқичи, 11-15 гача – F3 босқичи ва 15 дан юқори – F4 босқичи; шунингдек ҳисоблаш соддалаштирилган усули НА/сийдикчил ишлаб чиқилган: ушбу индекснинг 30,00 дан ошиши – F1 босқичи, 31 дан 100,0 гача – F2 босқичи, 111-200 гача – F3 босқичи ва 200 дан юқори – F4 босқичи. Гепамес ва Импелнинг жигар фиброзланиши жараёнларини секинлаштиришда самарадорлиги баҳоланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент тиббиёт академияси мувофиқлаштирувчи эксперт кенгашининг 2024 йил 15 февралдаги №02/073-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни

сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Тошкент тиббиёт академиясининг 2024 йил 12 мартдаги 09-14790-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган):

биринчи илмий янгилик: тажриба шароитида қуёнларда жигар циррози моделини тетрахлорметаннинг 30% мойли эритмасини 1 мл/кг тана оғирлигига 30 кун давомида ҳафтасига 2 мартадан, сўнг 50 кунга қадар 50% мойли эритмасини 1 мл/кг қорин бўшлиғига юбориш ва гепатотоксик хусусиятини ошириш мақсадида тажрибанинг 3 кунидан бошлаб кунига бир мартадан 5% этил спирти эритмасидан 5 млдан оғиз бўшлиғига юбориш орқали 40-60 кунларда фибрознинг II ва III даражаларининг ривожланиши исботлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 19.06.2023 йилдаги 252-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.06.2023 йилдаги 24-и-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* тетрахлорметан ва спирт киритиш йўли билан чақирилган жигар циррози моделида қуёнларда 20, 30, 40, 50, 60 кунларда муддатларга мос равишда қулоқдаги қон томирлардан қон олиниб, айнан ушбу усулда бошқа тажрибаларда каламушлардан фойдаланилган. Каламушлардан керакли ҳажмдаги қонни олишнинг имкони бўлмаганлиги сабабли, қон олиш учун уларни тегишли муддатларда декапитация қилишга тўғри келган. Бу эса кўплаб каламушларни нобуд бўлишига олиб келган. Қуёнларда қон ҳажми етарли бўлганлиги сабабли, тажрибанинг барча муддатларида 1 та қуёндан қон олиниб, тажриба ҳайвонларини кўплаб сақлаб қолишга олиб келиши орқали тажрибанинг самарадорлиги баҳоланган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* жигар циррози моделларида гелиотрин моделида токсин 90 кун давомида, тетрахлорметаннинг ўзи киритилган моделда 60 кун давомида жигар циррози ривожланиши кузатилган. Муаллиф томонидан чақирилган моделда эса цирроз ривожланиши 50 кунни ташкил этган. Бошқа моделларга нисбатан қисқа муддатда чақирилганлиги сабабли, ҳар бир ҳайвонга бериладиган кунлик озиқ-овқат маҳсулотларини тежаш, 1 та каламушнинг 1 кунлик озиқ-овқат истемолига ўртача 1000 сўм+1 та ҳайвонни боқиш учун боқувчига 1 кунда 500 сўм, битта каламуш учун кунлик харажат 1500 сўмни, умумий тажриба учун кунлик харажат $60 \times 1500 (\text{сўм}) = 90000$ сўмни, тажриба давомийлиги 90 кунни ташкил этса, $90 (\text{кун}) \times 90000 (\text{сўм}) = 8100000$ сўмни, чақирган модел учун умумий 2700000 сўм сарфланган ва $8100000 - 2700000 = 5400000$ сўм иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса:* экспериментал тадқиқотларда тажриба ҳайвонларида жигарнинг сурункали шикастланиши билан ривожланадиган жигар фибрози моделини чақиритиш учун тадқиқотчи томонидан 5400000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: таклиф этилаётган моделда ҳайвонларнинг қон зардобидида хужайралараро матрикснинг таркибий қисмлари N-терминал пептид, коллагеннинг IV тури ҳамда гиалурон кислотаси миқдорини стандарт фиброзланиш таснифига кўра жадаллашувининг ортиб бориши исботлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 19.06.2023

йилдаги 252-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.06.2023 йилдаги 24-и-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* гастроэнтерология илмий-амалий шифохоналарида ушбу кўрсаткичларни қўллаш экспериментал ва клиник тадқиқотларда олиб борилаётган даволаш самарадорлигини баҳолаш ва унинг қай йўсинда кетаётганлиги, сурункали гепатитни циррозга ўтишини кўрсатиб бериши, шунингдек, аниқланган хужайралараро матрикснинг таркибий қисмлари жигар фиброзини эрта муддатларида ташхислаш ва уни башоратлаш, жигар фиброзидан кейин ривожланувчи асоратлар ва оқибатларнинг олдини олиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* бу бошқа тестларга нисбатан спецификлиги, сезувчанлиги ва диагностик аҳамияти бўйича юқори бўлиб, бу кўрсаткичлар 92-98% ни ташкил этганлиги кўрсатиб турибди. *Хулоса:* қонда хужайралараро матрикснинг таркибий қисмларининг миқдорий ўзгаришларини аниқлаш жигарнинг фибрознаниш босқичларини баҳолаш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: жигарда фибрознаниш даражасини баҳолаш мақсадида COL-IV+PIIINP+HA/албумин+сийдикчил+протромбин индексининг миқдорини ҳамда соддалаштирилган баҳолаш усулида HA/сийдикчил миқдорига нисбати натижаларига кўра HA/сийдикчил самарадорлиги исботланганлиги Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 19.06.2023 йилдаги 252-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.06.2023 йилдаги 24-и-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* ҳозирги кунда жигар фиброзини эрта ташхислашда стандарт қўлланиладиган усулларга кўра спецификлиги, сезувчанлиги юқорлиги, стандарт усул ҳисобланган APRI нинг спецификлиги 40-50% ни ташкил этиши, таклиф этилган соддалаштирилган усулда кўрсаткичнинг ≥ 20 дан паст бўлиши фибрознинг йўқлигини (F0), 20-30 оралиғида бўлиши фибрознинг биринчи даражасини (F1), 31-110 оралиғида бўлиши фибрознинг иккинчи даражасини (F2), 111-200 оралиғида бўлиши фибрознинг учинчи даражасини (F3), $200 \leq$ дан юқори бўлиши фибрознинг тўртинчи даражаси (F4) ҳисобланган цирроз ривожланганлигини кўрсатиши ҳамда касалликнинг қайталаниши ва жадаллашиб боришини олдини олиш орқали беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* жигарда фибрознаниш даражасини баҳолаш мақсадида тажриба ҳайвонларининг қон зардобидаги коллаген миқдорини баҳолашга қаратилган стандарт усул APRIда қондаги АсАТ ферменти фаоллиги (ўртача 50000 сўм) ва тромботцитлар сонини (30000 сўм) аниқлаш зарур. Бунда ҳар бир анализ учун 80000 сўм сарф қилинади. Таклиф этилган соддалаштирилган усулда қон зардобида гиалурон кислота миқдорини (240000 сўм) ва сийдикчил миқдорини (30000 сўм) аниқлаш зарур. Бу эса ҳар бир анализ учун 270000 сўмни ташкил этади. Стандарт усул арзон бўлишига қарамадан, фиброз даражасини аниқлашда сезгирлиги жуда паст (40-50%). Бу эса қўшимча текширувлар ўтказилишини

талаб қилади. Таклиф этилган усул эса спецификлиги юқори (92-98%) бўлиб, бошқа қўшимча текширувларни талаб этмайди ва ортиқча сарф-харажатларни камайтириш ҳамда жигар фиброзланишини эрта ташхислаш имконини берган. *Хулоса:* жигар фибрози даражасини эрта ташхислашда солиштирма сифатида олинган стандарт усул APRI иқтисодий жиҳатдан самарали бўлишига қарамасдан, ташхислаш жиҳатдан сезгирлиги пастлиги, ишлатилган кўрсаткичлар фақат жигар тўқимасига эмас, бошқа аъзоларга ҳам хослиги, таклиф қилинган усулдаги биокимёвий кўрсаткичлар айнан жигарнинг фиброзланишига хослиги, фиброзланишнинг эрта босқичларида қонда уларнинг миқдори ўзгариши, шу сабабдан улар миқдорини аниқлаш касалликни эрта босқичларида ташхислаш ва организмнинг умр давомийлигини узайтириш, касалликнинг кейинги босқичига ўтиши натижасида келиб чиқадиган ногиронлик кўрсаткичларини камайтириш, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: жигарда фиброзланиш жараёнини сусайтиришда янги маҳаллий дори воситаларининг қон зардобдаги ҳужайралараро матрикс таркибий қисмларининг миқдорини камайиши, фиброз индекслари ва маълум даражада жигар тузилишининг тикланиши билан намоён бўлганлиги исботлангани Тошкент педиатрия тиббиёт институти бўйича 19.06.2023 йилдаги 252-сон ҳамда Республика патологик анатомия маркази бўйича 13.06.2023 йилдаги 24-и-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:* Гепамес ва Импел дори воситалари жигар фибрози/циррозида қўлланиладиган асосий дори ҳисобланиб, гепатопротектор ва цитопротектор таъсир механизмига эга бўлиб, организмда доимо ҳосил бўладиган токсик модда ҳисобланган аммиак (NH_3) миқдорини камайтиради, гепатотцитлардаги энергетик алмашинув жараёнларини яхшилайдди, ҳужайралардаги АТФ-азалар ишини оширади, жигар ҳужайраси мембраналари тузилишини мустаҳкамлайди, некротик жараёнларни сусайтиради ҳамда фиброзланишни камайишига олиб келади. Қўлланилган дори воситаси эса ушбу ҳолатларни яхшилаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* жигардаги фиброзланиш жараёнини секинлаштиришда қўлланилган маҳаллий гепатопротектор Гепамес (168000 сўм), Импел (105000 сўм) дори воситалари Германияда ишлаб чиқарилган Гепамерц (379000 сўм) дори воситасининг аналоги ҳисобланади. Муаллиф қўллаган дори воситаси хорижий дори препарати билан бир хил таркибга эга бўлиб, шунингдек, қўшимча цитопротектив таъсирга эга моддалар ҳам тутуди. Қўлланилган маҳаллий Гепамес дори воситаси импорт дори воситаси Гепамерцга (Германия) нисбатан (379000 сўм-168000 сўм=211000 сўм) 210 минг сўмга, Импел эса (379000 сўм-105000 сўм=274000 сўм) 274 минг сўмга арзон ҳисобланади ва бу даволаш учун кетадиган сарф-харажатларни кескин камайтириш имконини берган. *Хулоса:* қўлланилган маҳаллий антигипераммониемик гепатопротектор дори препаратлари қонда аммиак миқдорини камайтириш ҳисобига миянинг токсик шикастланишидан

ривожланадиган энцефалопатия даражасини камайтириб, организмнинг ҳаёт фаолиятини узайтириш ҳамда даволаниш учун кетадиган сарф-харажатларни камайтириш имконини берган.

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

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

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма-кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Жигар фиброзланиши механизмига замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида мазкур тиббий муаммонинг назарий моҳияти бўйича мавжуд бўлган адабиётлар маълумотлари таҳлил қилинган ва жигарнинг фиброзланиш жараёнида мазкур муаммо аспектларини аниқлаштиришни талаб этувчи, коллаген алмашинувининг бузилиши, жигар фиброзини эрта ташхислаш мезонларига бағишланган тадқиқотлар ва даволаш тамойиллари тизимлаштирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тажриба материалларининг умумий таснифи, тадқиқотни ўтказиш усуллари ва қўлланилган материаллар батафсил баён этилган. Гепамес препарати «Merrymed Farm» ООО (Ўзбекистон) фармацевтика компанияси томонидан ишлаб чиқарилаган, бу Merz Pharma GmbH & Co KGaA (Германия) фармацевтика компаниясининг генерики (Гепат-Мерц) ҳисобланади. Фаол модда 1 ампулада (10 мл) 5 г L-орнитин L-аспартат, инъекция учун сув, гепатопротектор фармакотерапевтик гуруҳига тегишли. Импел перорал эритма тайёрлаш учун гранулалар «ATON MEDICINE» МЧЖ (Ўзбекистон) фармацевтика компанияси томонидан ишлаб чиқарилган ва Merz Pharma GmbH & Co KGaA (Германия) фармацевтика компаниясининг генерики (Гепат-Мерц) ҳисобланади. Таққослаш препаратидан фарқли ўларок,

у комбинацияланган гепатопротектор бўлиб, қўшимча ўсимлик экстрактларини (сутли кушқўнмас ва қизилмия) ўз ичига олади.

Тажрибалар «Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси»га (Страсбург, 1985) ва «ТМА илмий-тадқиқот ишлари ва педагогик жараёнида лаборатория ҳайвонларидан фойдаланиш тартиби ва биотиббӣёт этикаси талабларини амалга ошириш усуллари тўғрисидаги Низом» талабларига мувофиқ ООО «NEW INNOVATION PHARM GROUP» МЧЖ фармацевтика-токсикология лабораториясида оғирлиги 2500-3000 гр. бўлган 50 та Шиншилла зотига мансуб Калифорния оқ, эркак қуёнларида ўтказилган. Фиброз/циррозга ўтадиган жигарнинг сурункали токсик шикастланишини чақириш учун 45 эркак қуёнга 30 кун давомида ҳафтасига 2 марта 1 мл/кг тана вазнига 30% CCl_4 зайтун мойидаги эритмасини, сўнгра 50% эритма 1 мл/кг миқдорида, ҳафтасига 2 марта 50 кунгача интраперитонеал юбориш орқали амалга оширилган. CCl_4 нинг гепатотоксик таъсирини кучайтириш учун ҳайвонлар тадқиқотнинг 3-кунидан бошлаб кунига бир марта 5 мл 5% этил спирти эритмасини оғиз орқали қабул қилишган. Тадқиқотнинг давомийлиги 60 кунни ташкил қилган. Экспериментнинг 50-кунига келиб ўлим даражаси 32,4% ни ташкил этган; жигар фибрози/цирози аниқланган қуёнлар 3 гуруҳга бўлинган: 1) назорат (фиброз/цироз+ H_2O), 2) таққослаш гуруҳи (фиброз/цироз+Гепамес 500 мг/кг), 3) асосий гуруҳ (фиброз/цироз+Импел 500 мг/кг). Даволаш 10 кун давомида амалга оширилган. Дори моддаларни якуний қўллашдан 24 соат ўтгач, ҳайвонлар энгил эфир наркозида декапитацияланган.

Жигарнинг фиброзланиш динамикасини аниқлаш мақсадида тажрибанинг 20, 30, 40, 50 ва 60-кунларида ҳайвонларнинг қулоқ венасидан қон олинган. Қон зардобида умумий билирубин ва унинг фракциялари, албуминлар, глобулинлар, сийдикчил, глюкоза ва С-реактив оқсил (СРО) миқдори; аланин- ва аспартатаминотрансфераза (АлАТ, АсАТ), ишқорий фосфатаза (ИФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) фаоллиги биокимёвий анализаторида (MINDRAY BA-88A, Хитой) стандар тест тизимларидан фойдаланиш билан аниқланган. Қонда протромбин индекси ва тромбоцитлар сони аниқланган. Хужайралараро матриксининг таркибий қисмлари (гиалурон кислотаси (НА), коллаген IV (COI-IV) ва N-терминал пептид (PIIINP)) қон зардобидаги миқдори MAGLUMI 2000 аппаратида (Snibe Diagnostic, Хитой) шартномага мувофиқ махсус сертификатланган лабораторияда фирманинг биотестларидан фойдаланган ҳолда иммунохемилюминесценция усулида аниқланган. Гистологик текширувлар учун жигар бўлаклари 10% формалин, этил спирти ва сирка кислотаси аралашмасига олинган, парафинга қуйилган. Қалинлиги 4-5 микрон бўлган кесмалар гематоксилин ва эозин (умумий тузилмани баҳолаш) ва Ван Гизон пикрофуксин (бириктирувчи тўқималарни баҳолаш) билан бўялган. Препаратлар Полейвар (Reichert-JUNG, Австрия) ва Leica DMRE (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Германия) тадқиқот микроскоплари, рақамли видеокузатув комплекси ва «Видеотест-4» тасвирни таҳлил қилиш дастури

ёрдамида ўрганилган. Препаратларда қизил рангга бўялган коллаген толаларини аниқроқ ажратиш учун компьютер ёрдамида тасвирни қайта ишлаш билан стереоморфометриядан ўтказилган. Фиброз босқичини морфологик баҳолаш Metavir таснифига мувофиқ амалга оширилган. Олинган рақамларни статистик қайта ишлаш параметрик ва нопараметрик кўрсаткичлар ёрдамида амалга оширилган. Параметрик кўрсаткичлар орасида Студент-Фишернинг жуфтлик мезонидан фойдаланилган.

Диссертациянинг «**Жигар фиброзланишининг баъзи механизмлари ва уларни баҳолаш мезонлари**» деб номланган учинчи бобда тадқиқот натижалари келтирилган. Тетрахлорметан ва этил спирти таъсирида жигарни зарарланиши тасдиқлаш мақсадида куёнларнинг қон зардобида жигар синдромлари кўрсаткичларини аниқладик (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Экспериментал ҳайвонларнинг қон зардобидаги фермент фаоллигининг ўзгариши динамикаси, $M \pm m$, $n=6-7$

Тадқиқот гуруҳлари ва муддатлари	Ферментларнинг активлиги, МЕ/л			
	АлАТ	АсАТ	ИФ	ГГТП
интакт	53.6±1.5	29.5±0.8	144.2±3.7	5.7±0.3
Жигарнинг экспериментал фибрози				
20 кун	71,8±2,2 ^a	52,1±5,7 ^a	180,1±10,5 ^a	14,5±0,7 ^a
30 кун	101,8±1,5 ^a	62,1±5,7 ^a	256,3±10,1 ^a	30,5±0,7 ^a
40 кун	121,6±6,8 ^a	70,2±2,1 ^a	314,9±13,1 ^a	39,1±1,6 ^a
50 кун	88,4±2,3 ^a	107,8±2,5 ^a	190,5±16,1 ^a	27,0±2,4 ^a
60 кун	80,8±2,4 ^a	89,3±4,6 ^a	134,3±5,0	23,5±1,8 ^a

Изоҳ: а - интакт ва тажриба гуруҳларининг кўрсаткичлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

Тадқиқотларда АлАТ ва АсАТ ферментларининг фаоллиги тажрибанинг 40 кунигача аста-секин ошиб борган, кейинги муддатларда АлАТ фаоллиги олдинги давр қийматларига нисбатан пасайган бўлсада, интакт куёнлар кўрсаткичларига нисбатан юқориликча сақланиб қолган. АсАТ ферменти фаоллигини ўсиши эса давом этиб, интакт куёнларнинг кўрсаткичларидан 3,65 мартаба ($p < 0,001$) юқори бўлган. Холестаз синдромини акс эттирувчи ферментлар (ИФ ва ГГТП) фаоллиги прогрессив ўсиши аниқланган. Шунинг айтиш жоизки, тажрибанинг 50-кунига келиб агар ИФ фаоллиги олдинги давр қийматларига нисбатан пасайиб интакт куёнларнинг қийматларига яқинлашган бўлса, ГГТП фаоллиги 4,12 мартаба ($p < 0,001$) юқориликча сақланиб қолган.

Ўтказилган тадқиқотлар тажрибанинг 20, 30, 40, 50 ва 60 кунларида умумий билирубин миқдори 1,58 ($P < 0,01$); 1,76 ($P < 0,01$); 2,01 ($P < 0,001$); 4,4 ($P < 0,001$) ва 4,7 ($P < 0,001$) марта интакт ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан

ошган. Аммо билвосита билирубин миқдорини кескин ошишини биз тажрибанинг эрта муддатларида кузатган бўлсак, бевосита билирубин миқдорини прогрессив ўсиб боришини кузатдик: тажриба муддатларига мос равишда 1,29 ($P<0,05$), 2,2 ($P<0,001$); 2,9 ($P<0,001$); 8,5 ($P<0,001$) ва 9,2 ($P<0,001$) маротаба юқори бўлди.

Жигар мезенхимал яллиғланиш синдроми кўрсаткичларини таҳлили қон зардобида глобулинлар миқдорини тажрибанинг 30, 40, 50 ва 60 кунларида 1,33 ($P<0,05$); 1,96 ($P<0,001$); 2,2 ($P<0,001$) ва 2,4 ($P<0,001$) марта ўсишини кўрсатди. Тажрибанинг 20, 30 ва 40 кунларида СРО миқдори 5,74 ($P<0,001$), 8,55 ($P<0,001$) ва 8,35 ($P<0,001$) маротаба ошган бўлса, кейинги муддатларда бир оз пасайишига қарамасдан интакт қуёнларнинг қийматларига нисбатан статистик ишонарли 5,6 ($P<0,001$) ва 4,8 ($P<0,001$) маротаба юқориликча сақланиб қолган.

Жигар-хужайралари етишмовчилиги кўрсаткичларини таҳлил қилиш жигарнинг оксил синтез қилувчи функциясининг аста-секин пасайишини кўрсатди. Жумладан, албуминлар миқдори интакт қуёнларнинг қийматларига нисбатан тажрибанинг 20, 30, 40, 50 ва 60 кунларида мос равишда 1,19; 1,38 ($P<0,05$); 1,65 ($P<0,01$); 1,8 ($p<0,001$) ва 1,75 ($p<0,01$) маротаба пасайган. Тажрибанинг 20 кунда қон зардобида сийдикчил миқдорини ўсишга моиллик кузатилган бўлса, кейинги муддатларда аста-секин камайиб борган ва 40, 50 ва 60-кунларда 1,44 ($p<0,05$); 2,2 ($p<0,001$) ва 2,6 ($p<0,001$) маротаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан паст бўлган. ПТИ кўрсаткичи ва тромбоцитлар миқдори ўзгаришлари ҳам жигарнинг синтетик функциясининг пасайишини тасдиқлаган.

Шундай қилиб, биз томондан таклиф этилаётган жигар циррозига ўтиши билан тавсифланадиган сурункали жигар шикастланиши моделида тажрибанинг эрта даврларида цитализ ва мезенхимал яллиғланиш синдромлари устун турса, кечки муддатларда холестаза ва жигар хужайра етишмовчилиги яққол намоён бўлади, ҳамда, бизнинг фикримизча, жигарни жадал фиброзланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг қон зардобида экстрацеллюляр матрикснинг асосий компонентлари кўрсаткичларини таҳлил қилиш НА, COL-IV ва PИИПР (коллаген парчаланиш маҳсулоти) уларнинг миқдорини ортишини кўрсатди (2-жадвалга қаранг).

Жумладан, НА юлдузсимон хужайралар томонидан синтезланади ва фиброгенез ривожланиши омили ҳисобланади. Унинг ишлаб чиқаришини жадаллашиши юлдузсимон хужайраларининг кўпайиши ва яллиғланиш натижасида келиб чиққан экстрацеллюляр матрикс таркибий қисмларининг синтездан далолат беради. Биз аниқлаган тажрибанинг 40-кунда қон зардобидаги НА миқдорини 5 ($P<0,001$) маротаба ортиши, жигарда юлдузсимон хужайралари фиброгенезининг бошланиши ва трансформацияловчи β -фибробластлар ўсиш олимини ишлаб чиқилиши билан боғлиқ.

**Экспериментал ҳайвонларда фибрознинг ўзига хос бевосита
кўрсаткичларини ўзгариш динамикаси, $M \pm m$, $n=6-7$**

Гуруҳлар ва муддатлар (суткалар)	Гиалурон кислота (нг/мл)	Коллаген IV (нг/мл)	III тур коллаген N-терминал пептид (нг/мл)
Интакт	75,81±2,52	79,87±1,12	12,53±0,62
Тажрибали: 20	124,64±5,47**	129,44±4,47***	20,37±2,11**
30	169,69±6,41***	139,41±4,42***	34,68±1,59***
40	422,83±15,36***	246,53±7,71***	43,98±2,56***
50	847,41±29,87***	351,71±8,63***	44,61±1,91***
60	914,12±64,44***	406,74±7,58***	39,34±2,43***

Изоҳ: * - интакт ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$), ** - ($P < 0,01$), *** - ($p < 0,001$).

Тажрибанинг 50-60 кунларида НА 10 ($P < 0,001$) маротабадан ортик ортиши жигар тўқимасида кўплаб септлар шаклланишига олиб келади.

Олинган натижалар тажрибанинг 40-60 кунда гистологик текширувларда Metavir таснифи бўйича кузатилган якка ва кўплаб септлар ривожланиши билан мос келган. Буларнинг исботи бўлиб ҳайвонларнинг қон зардобида COL-IV миқдорини тажрибанинг 50-60 кунларида 4-5 ортишидир. Шунини айтиш жоизки, қон зардобида тажрибанинг 50чи кунига қадар PIIINP миқдори ортиб борган, кейинги муддатларда у кескин пасайган, аммо меёрий кўрсаткичлардан юқориликча сақланиб қолган. Маълумки, фиброз ривожланиши билан кечувчи касалликларда ҳужайраларо матрикс компонентларини алмашинуви жадал кечади ва шу сабабли коллаген толаларини тўғри шаклланиши учун мослашув механизмларини фаоллашуви кузатилади. PIIINP миқдори жигардаги некротик жараёнлари билан корреляцион боғланишда бўлиб, фиброзланиш жараёнини эмас, балки яллиғланиш жараёнлари кечаётганидан далолат беради. Бизнинг фикримизча, қон зардобида PIIINP миқдорини тажрибанинг 40-60 кунларида пасайиши, некротик жараёнларни камайиб, фиброзланишни жадаллашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи бевосита ва билвосита жигар фибрози тестларини диагностик аҳамиятини баҳолаш бўлди. Бунинг учун биз томонидан ишлаб чиқилган ва стандарт APRI тестидан фойдаландик. Стандарт APRI қиймати 1,0 дан катта бўлса, фиброз жараёни юқориликдан далолат беради, агар 0,5 дан паст бўлса даволаш муолажаларига жавоб сустиликдан далолат беради. Дарҳақиқат, ўтказилган тадқиқотлар шунини кўрсатдики, сурункали жигар зарарланиши динамикасида APRI кўрсаткичи интакт қуёнларда $0,31 \pm 0,01$ ташкил этган бўлса, тажрибанинг 20, 30, 40, 50 ва 60 кунларида $0,60 \pm 0,06$ ($P < 0,01$), $0,75 \pm 0,06$ ($P < 0,001$); $0,98 \pm 0,03$ ($P < 0,001$), $2,42 \pm 0,07$ ($P < 0,001$) ва $1,95 \pm 0,10$ ($P < 0,001$) гача ортади (3-жадвалга қаралсин).

Бироқ, бу кўрсаткич беморларнинг АСТ фаоллиги ва тромбоцитларга нисбати асосида ҳисоблаб чиқилади. Улар эса бошқа патологияларда ҳам сезиларли даражада ўзгариши мумкинлигини ҳисобга олсак, жигарга хос кўрсаткичлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқдир.

Фиброзланиш жараёнида юлдузсимон ҳужайраларининг фаоллашуви аҳамиятини, ҳамда гепатоцитлар сонини камайиши жигарнинг синтетик, зарарсизлантириш функцияларини бузилишига олиб келишини инобатга олган ҳолда, бизнинг фикримизча, юлдузсимон ҳужайралар фаоллашуви (фиброз жараёнлари) кўрсаткичларини жигар-ҳужайра етишмовчилиги кўрсаткичларига нисбатини қўллаш мақсадга мувофиқдир. Шу сабабли биз (COL-IV+P11NP+HA)/(албумин+сийдикчил+ПТИ) нисбатини ҳисоблаб чиқдик. Бу кўрсаткич интакт ҳайвонларда $1,19 \pm 0,04$ га тенг бўлса, тажрибанинг 20, 30, 40, 50 ва 60 кунларида $2,58 \pm 0,09$ ($P < 0,001$); $3,61 \pm 0,13$ ($P < 0,001$); $8,50 \pm 0,24$ ($P < 0,001$); $19,50 \pm 1,23$ ($P < 0,001$) ва $18,03 \pm 0,76$ ($P < 0,001$) гача ортди. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, фиброгенезни жадаллашуви натижасида жигарнинг синтетик ва зарарсизлантириш функциясини сусайиши ушбу индекснинг прогрессив ўсишига олиб келади, айниқса, гистологик жиҳатдан якка ва кўплаб септлар ривожланиш муддатларида (тажрибанинг 50-60 кунларида) кузатилди. Бизнинг фикримизча, ушбу индексни 5.0 дан юқори бўлиши коллаген тўпламлари шаклланишининг бошланишини (F1 босқичи), 5.0 дан 10.0 гача бўлганда – F2 босқичи, 11-15 гача – F3 босқичи ва 15 дан юқорида – F4 босқичи (цирроз) ни кўрсатиши мумкин.

3-жадвал

Экспериментал ҳайвонларда фиброз индексларининг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$, $n=6-7$

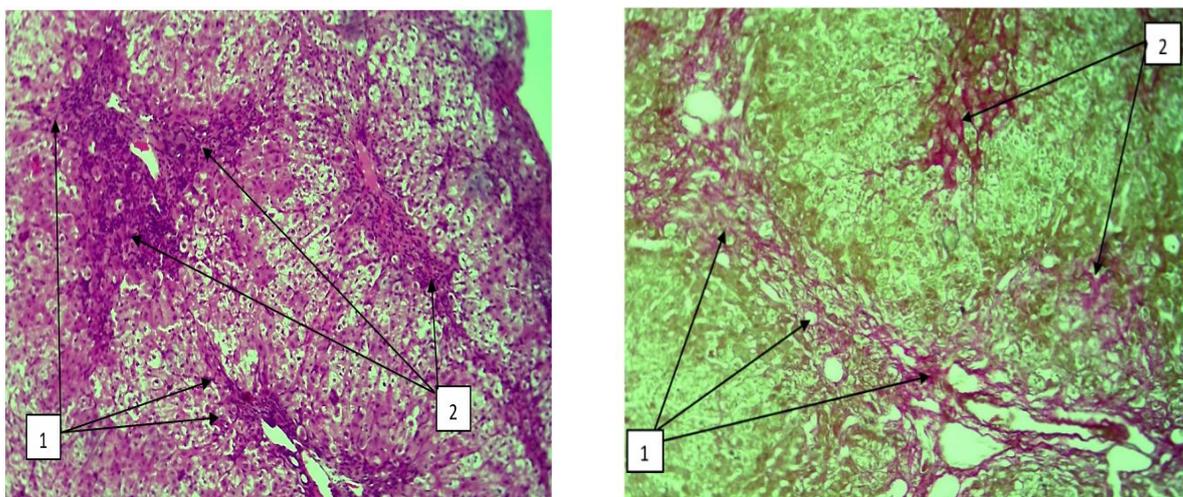
Тадқиқот гуруҳлари ва муддатлари	Фиброзланишнинг индекслари		
	APRI	Фибротест-МАХ	Фибротест (НА/сийдикчил)
Интакт	$0,31 \pm 0,01$	$1,19 \pm 0,04$	$15,1 \pm 1,58$
Тажриба:			
20 кун	$0,60 \pm 0,06^{**}$	$2,58 \pm 0,09^{***}$	$20,5 \pm 0,98^*$
30 кун	$0,75 \pm 0,06^{***}$	$3,62 \pm 0,13^{***}$	$30,12 \pm 0,87^{**}$
40 кун	$0,98 \pm 0,03^{***}$	$8,50 \pm 0,24^{***}$	$122,34 \pm 12,01^{***}$
50 кун	$2,42 \pm 0,07^{***}$	$19,50 \pm 1,23^{***}$	$382,7 \pm 35,15^{***}$
60 кун	$1,95 \pm 0,10^{***}$	$18,03 \pm 0,76^{***}$	$433,8 \pm 34,56^{***}$

Изоҳ: * - интакт ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$), ** - ($P < 0,01$), *** - ($P < 0,001$).

Бу индексдан фойдаланиш учун кўплаб кўрсаткичларни аниқлаш зарур, бу эса иқтисодий жиҳатдан қимматга тушади. Шунинг учун биз индексни содалаштирдик ва фиброз жараёнига хос бўлган НА ва жигарнинг синтетик ва аммиакни зарарсизлантириш функциясини ифодаловчи сийдикчил миқдори

нисбатини олдик. Интакт куёнларда бу кўрсаткич $14,6 \pm 1,58$ ни ташкил қилди тажрибавий ҳайвонларда биз уни прогрессив ортиб боришини кузатдик: 20, 30, 40, 50 ва 60 кунлари $20,42 \pm 0,98$ ($P < 0,05$); $30,31 \pm 0,87$ ($P < 0,01$); $117,44 \pm 12,01$ ($P < 0,001$); $380,83 \pm 35,15$ ($P < 0,001$) ва $473,7 \pm 34,56$ ($P < 0,001$) га ортиб борди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган кўрсаткич фибрознаниш жараёнини аниқ ифодалаш мумкин. Бизнинг фикримизча, бу индекс 20,00-30,00 гача – F1 босқичи, 31 дан 100,0 гача – F2 босқичи, 111-200 – F3 босқичи ва 200 дан юқори бўлса – F4 босқич (цирроз) ни кўрсатиши мумкин. Олинган натижаларни тасдиқлаш учун клиник текширувларни ўтказиш зарур.

Маълумки, жигарда фибрознаниш жараёни мавжудлигининг асосий исботи морфологик текширув ҳисобланади. Тетрахлорметанни этил спирти билан биргаликда киритилиши тажрибанинг 20 чи кунда жигарнинг марказий ва 3чи функционал қисмларида кучли некротик жараёнлар ривожланишига олиб келди. Тажрибанинг кейинги муддатларида некротик массаларини сўрилиши, шу жойларда бўш ўчоқларни пайдо бўлиши, жигарнинг марказий ва периферик қисмларида гепатоцитларнинг дистрофик ўзгаришлари ва портал трактлари атрофида яллиғланиш лимфогистиоцитар инфильтрацияни ривожланиши аниқланди. 40-чи кунга келиб портал йўллари бўйлаб ва марказий вена атрофида диффуз яллиғланиш реакцияларини ривожланиши қайд этилди. Жигар паренхимасида вакуол дистрофия, балон хужайралар шаклланиши, ҳамда некробиоз ўчоқлари шаклланди (1а-расмга қаранг). 60-кунга келиб қон томирлари триадаси ва марказий томирлар атрофида хужайраларни ўта зич жойлашиши, бириктирувчи тўқима толаларини ўсиб кириши ва портал циррозига хос бўлган кўринишга келиши кузатилди (1б-расмга қаранг). Бириктирувчи тўқималар мавжудлиги уларни гистокимёвий ван Гизон усулида пикрофуксин билан бўялганда қизил рангга кириши билан исботланди.



1-расм. Қуёнларда жигар фибрози/циррози, тажрибанинг 60 кун. Бириктирувчи тўқимани ўсиши (1) ва портал трактлар, ҳамда марказий веналарда хужайралар инфильтрацияси (2). Бўялиш: Г-Э. Катталик: 10x10 (а). Бириктирувчи тўқиманинг тарқалиши (1) портал трактлар атрофида коллаген толаларини ҳосил бўлиши (2). Бўялиш: Ван-Гизон. Катталик: 10x10 (б).

Шундай қилиб, жигар фиброзининг комбинирланган модели жигар синдромлари ривожланиши (цитоллиз, мезенхимал яллиғланиш, холестаза ва жигар-хужайра етишмовчилиги) билан кечади. Metavir бўйича жигар фиброзини жадаллашиб боришига боғлиқ равишда хужайралар аро матриксининг таркибий қисмлари миқдори (COL-IV, PIIINP ва HA) прогрессив кўпайиб бориши аниқланди. Биз томондан жигар фибрози даражасини баҳолаш мақсадида мезонлар (COL-IV+PIIINP+HA)/(албумин+сийдикчил+ПТИ) ва содалаштирилган модел (HA миқдори/сийдикчил миқдори)) ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Экспериментал жигар фиброзини турли даволаш усуллари самарадорлигини қиёсий баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобда жигар фибрози/цирозини даволашнинг турли усуллари самарадорлигини баҳолаш бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган. Маълумки, жигар шикастланиши ва порто-ковал шунтлашниш натижасида умумий қон айланиш тизимига ичакдан кўп миқдорда сўрилган ва жигарнинг зарарсизлантириш функциясини сусайиши хисобига аммиакка бой қон ўтади ва жигар энцефалопатияси ривожланишига олиб келади. Ўзбекистонда «ATON MEDICINE» МЧЖ сутли кушқўнмаснинг меваларини курук экстракти, қизилмия экстракти, L-орнитин ва L-аспартатнинг иборат «Импел» генерики яратилган. Д. И. Трухан (2016) фикрига кўра, генерик дори воситаларини яратилиш мақсади асл дориларни фармацевтика бозоридан сиқиб чиқариш эмас, балки аҳолининг барча қатламларини дори воситалари билан таъминлашдир. Аммо уларни жигар фибрози/цирозида таъсир механизмлари ва самарадорлиги ўрганилмаган.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, жигар фибрози/цирозини Гепамес билан 10 кун давомида экспериментал фармакотерапияси АлАТ фаоллигига сезиларли таъсир кўрсатмади (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Экспериментал фиброз/цирозни даволашда Гепамес ва Импелни қон зардобдаги ферментлар фаоллигига таъсири, $M \pm m$, $n=6-7$

Кўрсаткичлар	Экспериментал гуруҳлар			
	Интакт	Фиброз/цироз		
		Даволанмаган	Гепамес	Импел
АлАТ, МЕ/л	53.65±1.47	80,8±2,42 ^а	71,2±2,41 ^а	60,5±1,93 ^б
АсАТ, МЕ/л	29.54±0.84	89,3±4,63 ^а	86,3±2,58 ^а	73,6±3,11 ^{а,б}
ИФ, МЕ/л	144.25±3.7	134,3±4,99	115,8±3,57 ^{а,б}	105,8±3,39 ^{а,б}
ГГТП	5.71±0.28	23,5±1,75 ^а	19,65±1,42 ^а	17,7±1,3 ^{а,б}

Изоҳ: а-интакт ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($p < 0,05$), б-даволанган ва даволанмаган гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли ($P < 0,05$).

Унинг қийматларини пасайишга моиллиги кузатилди. АсАТ фаоллиги ҳам сезиларли даражада ўзгармади. Гепамесдан фарқли ўлароқ, Импелни қўллашда АлАТ ва АсАТ фаоллиги статистик жиҳатдан сезиларли даражада камайди ва, агар АлАТ фаоллиги интакт куёнларнинг қийматларига яқинлашган бўлса, АсАТ фаоллиги ҳали ҳам улардан 2,5 ($P < 0,001$) маротаба юқори сақланиб қолди.

Олинган ижобий натижалар, биофлавоноидларнинг гепатопротектив таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Гепамес ва Импел фармакотерапиясида ИФ ва ГГТП фаоллиги сезиларли даражада камайди. ИФ фаоллигидан фарқли ўлароқ, иккала гуруҳдаги ГГТП фаоллиги интакт куёнларнинг қийматларига нисбатан 3,44 ($P < 0,001$) ва 3,1 ($P < 0,001$) маротаба юқори бўлган. Бу унинг таркибидаги биофлавоноидларни холеретик ва гепатопротектив таъсири билан боғлиқдир.

Юқоридагиларнинг тасдиғи бўлиб гипербилирубинемияни сақланиб қолишидир. Жумладан, агар жигар фибрози/циррози бўлган куёнларда Гепамес киритилиши умумий ва билвосита билирубин миқдорини пасайишига моиллик кузатилган бўлса, Импел ёрдамида бу кўрсаткичлар даволанмаган гуруҳ қийматларига нисбатан 1,2 ва 1,23 маротаба камайди ва Гепамес билан даволанган куёнлар гуруҳининг қийматларидан пастроқ бўлди. Шуни айтиш керакки, умумий билирубин миқдори Гепамес ва Импел билан даволанган гуруҳларда мос равишда интакт куёнларнинг қийматларидан 4,3 ($P < 0,001$) ва 3,9 ($P < 0,001$) маротаба, билвосита билирубин миқдори 6,74 ($P < 0,001$) ва 6,02 ($P < 0,001$) маротаба юқориликча сақланиб қолди. Импел, Гепамесга нисбатан холестаза синдромини яққолроқ камайтирди.

Жигар фибрози/циррозини даволаш учун ишлатилган Гепамес ва Импел препаратлари мезенхимал яллиғланиш синдроми кўрсаткичларини бироз пасайтирди. Гепамес ишлатилганда қон зардобдаги глобулинларнинг юқори қийматлари фақат пасайишига моиллик кузатилган бўлса, Импелдан фойдаланганда ушбу кўрсаткич даволанмаган гуруҳ қийматларига нисбатан статистик ишонарли пасайди, аммо меёрий кўрсаткичлардан препаратларга мос равишда 2,1 ($P < 0,001$) ва 2,0 ($P < 0,001$) маротаба юқориликча сақланиб қолди. СРО миқдори Гепамес билан даволанган куёнларда фақат пасайишига моиллик кузатилиб, интакт куёнларнинг кўрсаткичларидан 3,7 ($P < 0,001$) маротаба юқори эди. Импелни қўллаш бу кўрсаткични даволанмаган ҳайвонлар гуруҳининг қийматларига нисбатан 1,58 ($P < 0,05$) маротаба камайтирди, Гепамесга нисбатан ижобий таъсир кўрсатди, аммо интакт куёнларнинг қийматларидан 3,7 ($P < 0,001$) маротаба юқори бўлди. Шу каби ўзгаришлар жигар-ҳужайра етишмовчилиги кўрсаткичларида ҳам кузатилди. Албумин миқдори қисман ортди, сийдикчил миқдори, ПТИ кўрсаткичи ва тромбоцитлар сони бироз кўтарилди. Бироқ, бундай ижобий ўзгаришларга қарамай уларнинг миқдори меёрий кўрсаткичлардан фарқланди. Бизнинг фикримизча, ушбу дориларни қўллашда сийдикчил паст миқдорини кўтарилиши орнитин циклини фаоллашиши унинг субстрати L-орнитин, L-аспартат билан боғлиқдир. Бунда ҳам Импел препарати яққолроқ таъсир қилди.

Шундай қилиб, жигар фибрози/циррозини даволаш учун Импел самаралироқ бўлиб, экспериментал ҳайвонлар жигарининг биокимёвий параметрларини янада аниқроқ барқарорлаштиришга ёрдам беради.

5-жадвалдан кўриниб турибдики, жигар фибрози/циррозини даволашда Гепамесни 10 кун давомида киритилиши НА, COL-IV ва PIIINP қон зардобдаги юқори миқдорини даволанмаган ҳайвонлар гуруҳининг қийматларига нисбатан статистик ишонарли пасайтирди.

5-жадвал

Экспериментал фиброз/циррозни даволашда Гепамес ва Импелни қон зардобдаги ҳужайралараро матрикс кўрсаткичларига таъсири, $M \pm m$, $n=6-7$

Гуруҳлар	Ҳужайралараро матрикснинг кўрсаткичлари		
	НА, нг/мл	COL-IV, нг/мл	PIIINP, нг/мл
Интакт	75,8±2,5	79,87±1,1	12,5±0,62
Фиброз/цирроз+H ₂ O	847,4±29,87 ^a	351,7±8,6 ^a	64,3±1,9 ^a
Фиброз/цирроз+Гепамес	757,9±35,79 ^{a,б}	301,8±20,4 ^{a,б}	59,6±1,36 ^a
Фиброз/цирроз+Импел	731,3±18,31 ^{a,б}	274,95±15,35 ^{a,б}	55,1±1,23 ^{a,б}

Изоҳ: а – интакт ва таъриба гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли ($P<0.05$), б - даволанган ва даволанмаган гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли ($P<0.05$).

Бироқ, бундай ижобий ўзгаришларга қарамай меёрий кўрсаткичдан 9,9 ($P<0,001$); 3,8 ($P<0,001$) ва 4,77 ($P<0,001$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Импелни қўллаш янада аниқроқ таъсир кўрсатди. Бироқ, бундай ижобий силжишларга қарамай, улар меёрий кўрсаткичлардан 9,65 ($P<0,001$); 3,4 ($P<0,001$) ва 4,41 ($P<0,001$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Демак, Гепамесга нисбатан Импел препарати жигарда фиброз ривожланишини сусайтиришга ёрдам беради.

Янги препаратларни фиброзланиш жараёнини олдини олиш самаралигини баҳолаш мақсадида фиброзланиш индексларини таҳлил қилдик (6-жадвалга қаранг). Экспериментал жигар фибрози/циррозини Гепамес билан даволаганимиздан сўнг классик APRI бўйича фиброз индексини пасайишга мойиллик аниқланди. Импелни қўллаш бу кўрсаткични даволанмаган гуруҳнинг қийматларига нисбатан 1,44 ($P<0,05$) маротаба камайтирди ва Гепамес гуруҳи кўрсаткичларидан паст бўлди. Бироқ, интакт қуёнларнинг стандарт қийматларидан Гепамес ва Импел қўлланилганда бу индекс 5,8 ($P<0,001$) ва 4,35 ($P<0,001$) маротаба юқори эди.

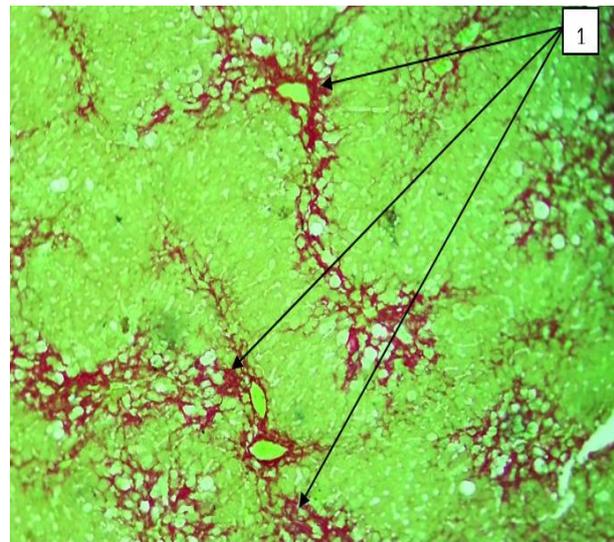
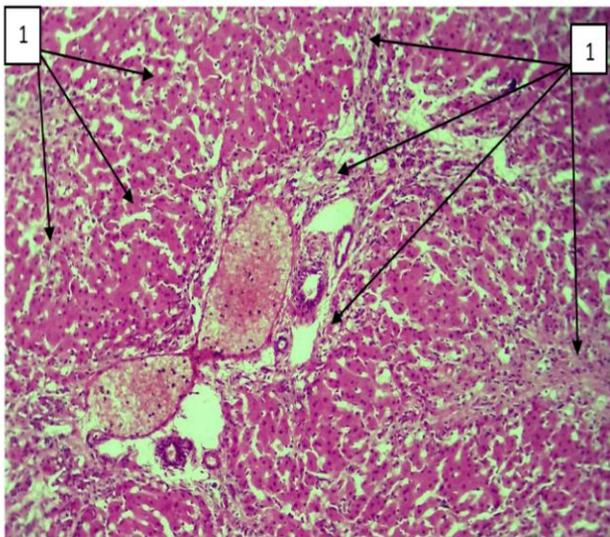
Экспериментал фиброз/циррозни даволашда Гепамес ва Импелни жигар фибрози индексига таъсири, $M \pm m$, $n=6-7$

Гуруҳлар	Фиброзланиш индекслари		
	APRI	Фибротест- МАХ	Фибротест (НА/сийдикчил)
Интакт	0,31±0,01	1,19±0,04	15,1±1,58
Фиброз/цирроз+H ₂ O	1,95±0,1 ^a	18,03±0,76 ^a	433,8±34,56 ^a
Фиброз/цирроз+Гепамес	1,79±0,06 ^a	13,36±0,72 ^{a,б}	292,7±24,63 ^{a,б}
Фиброз/цирроз+Импел	1,35±0,05 ^{a,б}	11,71±0,28 ^{a,б}	255,4±14,11 ^{a,б}

Изоҳ: а – интакт ва тажриба гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишончли ($P<0,05$), б - даволанган ва даволанмаган гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончли ($P<0,05$).

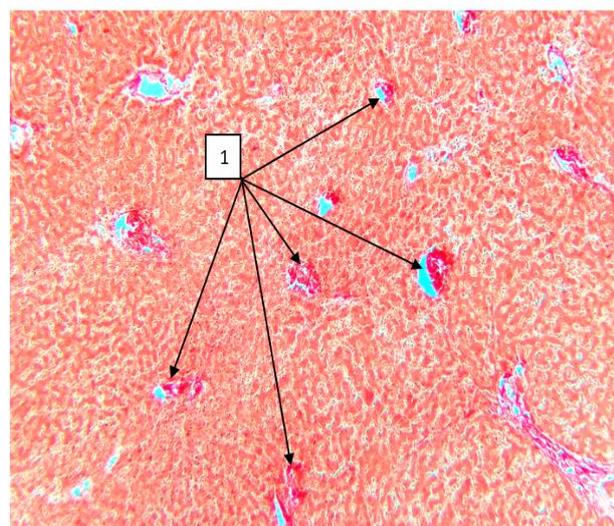
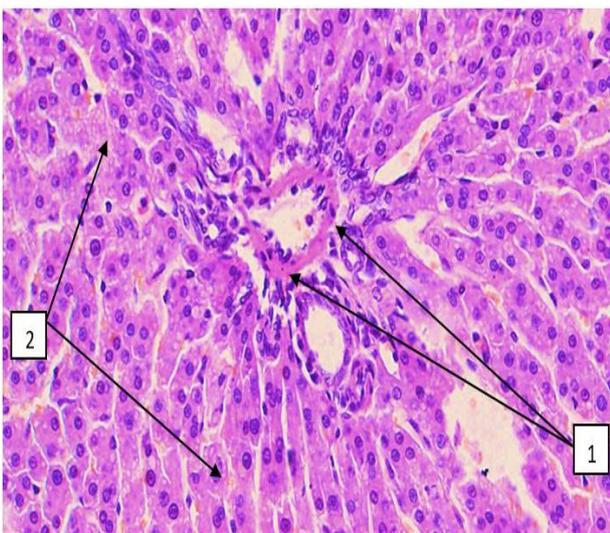
Гепамес билан даволашдан сўнг биз таклиф қилган фибротест-МАХ фиброз индекси статистик жиҳатдан даволанмаган гуруҳ ҳайвонларнинг кийматларига нисбатан 1,35 ($P<0,05$) маротаба камайди, Импелдан фойдаланганда эса 1,54 ($P<0,05$) маротаба камайди ва Гепамес билан даволанган қуёнлар гуруҳининг кўрсаткичларидан паст бўлди. Бироқ, бу индекс интакт қуёнларнинг стандарт кийматларидан 11,2 ($P<0,001$) ва 9,8 ($P<0,001$) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Соддалаштирилган индекс кўрсаткичи Гепамес билан даволанишдан сўнг статистик ишонарли 1,48 маротаба, Импелдан фойдаланганда – 1,7 ($P<0,01$) маротаба камайди ва Гепамес гуруҳи кўрсаткичига нисбатан анча паст эди. Бироқ, бу индекс ҳам даволанган гуруҳларда меърий кўрсаткичлардан 19,4 ($P<0,001$) ва 16,9 ($P<0,001$) марта юқорилигича сақланиб қолди.

Жигар фибрози/циррозини даволашда Гепамес препаратини қўллаш даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан жигар тўқимасида дистрофик ва некробиотик жараёнларни бироз камайишига, фиброзланиш жараёнларини стабилланишига олиб келди (2а-расмга қаранг). Жумладан, портал трактлар атрофида склерозланиш жараёнларини камайишига, бириктирувчи тўқималарнинг мавжуд тўпламлари бўшашган ва кам хужайрали тузилишга эга (2б-расмга қаранг), гепатоцитлар цитоплазмасида эозинофилларни бўялишига препаратнинг морфологик самарадорлиги жигардаги деструктив жараёнларни 65-70% га камайиши билан ифодаланади.



2-расм. Жигар фибрози/циррозини Гепамес билан даволангандан сўнг жигар тўқимасидаги ўзгаришлар. Жигар паренхимасида дистрофик ўзгаришларнинг стабилизацияси (1) ва портал трактларни бириктирувчи тўқима билан қопланиши. Бўялиш: Г-Э. Катталиқ: 10x10 (а). Коллаген толаларини пикрофуксин билан бўялиши. Бўялиш: Ван Гизон. Катталиқ: 10x10 (б).

Жигар фибрози/циррозини даволашда Импел препаратини қўллаш жигарнинг некротик ўчоқларни камайишига, вакуоляр дистрофия ривожланишига (3а-расмга қаранг), перилобуляр ва центролобуляр гепатоцитларда митотик ўчоқларни пайдо бўлиши аниқланди. Триадалар атрофида деструктив ўзгаришга учраган коллаген толалари аниқланган (3б-расмга қаранг). Импелнинг морфологик самарадорлиги деструктив жараёнларни 75-80% камайиши билан тавсифланади.



3-расм. Жигар фибрози/циррози Импел гепатопротектори билан даволангандан сўнг. Марказий вена атрофида гомоген оксил тўпламларилари (1) ва ягона толалар (2). Бўялиш: Г-Э. Катталиқ: 10x10 (а). Пикрофуксин билан бўялган коллаген толалари (1). Бўялиш: Ван-Гизон. Катталиқ: 10x10 (б).

Шундай қилиб, экспериментал жигар фибрози/циррозини Гепамес ва Импел билан 10 кун давомида даволаш биокимёвий кўрсаткичларни бироз яхшилашга, ҳужайралараро матрикси таркибий қисмларининг юқори кўрсаткичларини ва жигар фибрози даражасини пасайишига олиб келди. Гепамеснинг таъсири суст бўлиб, бизнинг фикримизча, унинг таркибидаги L-орнитин L-аспартат жигар циррозида кечадиган энцефалопатияни даволаш учун кенг қўлланилади. Биз уни солиштирма дори сифатида олдик, чунки Импел таркибида L-орнитин L-аспартат мавжуд. Бироқ, унинг таркибидаги сутли қушқўнмаснинг меваси ва қизилмия экстрактининг мавжудлиги орнитин аспартат таъсирини кучайтириши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Жигарнинг фиброзилашиш механизмида коллаген алмашинуви бузилишининг ўрни» мавзудаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Тетрахлорметан ва этил спиртининг биргаликда киритилиши тажрибанинг 40-60 кунларида жигарда фибротик жараёнларнинг шаклланиши ва асцит ривожланишига олиб келди. Экспериментал ҳайвонларнинг қонида тажрибанинг 20-40-кунларида цитоллиз ва мезенхимал яллиғланиш кўрсаткичлари ошади; 40-60-кунларида кучли жигар ичи холестази ва жигар-ҳужайра етишмовчилиги ривожланади.

2. Жигарда патологик жараённинг жадаллашиши билан қон зардобиди фиброзга олиб келувчи НА, COL-IV ва PIIINP миқдори ортиб боради. Агар COL-IV ва НА миқдори тажрибанинг 50-60 кунларида кескин ошиб септ шаклланишини акс эттирса, PIIINP миқдори тажрибанинг 40чи кунгача ортиб боради ва некротик жараёнлар жадаллигини ифодалайди.

3. Тетрахлорметанни этил спирти билан биргаликда киритилиши тажрибанинг эрта муддатларида жигарнинг марказий ва учинчи функционал зоналарида массив некрозлар, диффуз яллиғланиш реакциялар ривожланишига, ҳамда уларни тажрибанинг 40-60 кунларида бириктирувчи тўқима билан қопланишига, Metavir таснифи бўйича F2 ва F3 фиброзининг ривожланишига олиб келади.

4. Жигар фиброзининг даражасини баҳолаш учун таклиф этилган ҳисоблаш $(COL-IV+PIIINP+НА)/(албумин+сийдикчил+ПТИ)$ ва соддалаштирилган НА/сийдикчил миқдори модели ишлаб чиқилди: ушбу индекснинг 20-30 дан ошиши коллаген тўпламлари шаклланишининг бошланишини ифодалайди (F1 босқичи), 31 дан 100 гача – F2 босқичи, 111-200 гача – F3 босқичи ва 200 дан юқори - F4 босқичи (цирроз) дан далолат беради.

5. Экспериментал жигар фибрози/циррозини даволашда Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган Гепамес ва, айниқса Импел, препаратлари қўллаш

жигарнинг метаболик кўрсаткичларини яхшилашга, албумин ва сийдикчил синтезини оширишга, ҳужайралараро матрикси таркибий қисмларини ва фиброз индексларини камайтиришга ёрдам беради, бу жигарда фиброгенез жараёнларининг секинлашишига олиб келади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ХАЙИТОВ МАКСУД САМАДОВИЧ

**РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА В МЕХАНИЗМЕ
ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ**

03.00.01 –Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам

ТАШКЕНТ-2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2019.2.PhD/Tib810.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель:	Иноятова Феруза Хидоятовна доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Юлдашев Носир Мухамеджанович доктор биологических наук, профессор Ишигов Ибрагим Агаевич доктор медицинских наук, профессор (Республика Казахстан)
Ведущая организация:	Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 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. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

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

Г.И. Шайхова

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

Д.Ш. Алимухамедов

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

М.Ж. Аллаева

Председатель разового научного семинара при разовом
научном совете на основе научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор биологических наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ за последние 20 лет в мире наметилась отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени, обуславливающих высокую смертность населения. Авторы отмечают, что «...сегодня в мире количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек...»¹. Изучение механизма фиброзирования печени позволит разработать ранние диагностические критерии, а также расширить арсенал эффективных отечественных гепатопротекторов, но и внедрить их в клиническую практику. Основными молекулярными механизмами поражения гепатоцитов являются окислительный стресс, гипоксия, дисфункции оксидазных и оксигенных ферментов и др. При воздействии различных факторов в гепатоцитах активизируются иммуноопосредованные и митохондриальные пути апоптоза. Широко применяемая эластография и биопсия печени диагностирует в основном фиброз на стадии F2 и F3. Широко используемые в клинике синтетические и растительные препараты обладают однонаправленным действием. Поэтому разработка критериев ранней диагностики нарушений метаболизма коллагена при фиброзе печени, оценка гепатопротекторных свойств новых комбинированных препаратов, производимых из местного сырья в нашей республике, и внедрение в клиническую практику является одной из важных задач.

Во всем мире проводятся ряд научных исследований по изучению механизмов фиброзирования печени, ранней диагностики процессов фиброзирования и их профилактики, а также совершенствованию тактики лечения и ведения таких пациентов. В связи с этим особое научное и практическое значение приобретают научные исследования направленные на изучение обмена коллагена в динамике развития цирроза печени, роли коллагена III и IV типов, а также гиалуроновой кислоты в формировании структуры соединительной ткани, разработку критериев ранней диагностики фиброзных процессов и оценку эффективности применения отечественных препаратов Гепамес и Импел.

В нашей стране реализуются определенные меры по развитию медицинской отрасли, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, включая раннюю диагностику и оптимизацию лечебных мероприятий на основе углубленного анализа механизма цирроза печени. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных

¹Соловьева Ю.А. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.– 2020.– №4 (21).– С. 45-54.

услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования направленные на установление роли нарушений коллагенового обмена в механизме фиброза печени, создание препаратов гепатотропного действия.

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, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4592 «О мерах по развитию служб гематологии и трансфузиологии в Республике Узбекистан, а также дальнейшей поддержке лиц, страдающих онкогематологическими и трудноизлечимыми заболеваниями» от 10 февраля 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Ведущими учеными мира изучены эпидемиология, клиника, патогенез цирроза печени, молекулярные механизмы фиброзирования, экспериментальные модели цирроза печени, разработаны прямые и непрямые методы ранней диагностики цирроза печени, а также основные принципы лечения данной патологии. Зарубежные ученые такие, как Yu-long Bao и др. (2021); Linda D. Ferrell and Sanjay Kakar (2011); Jaume Bosch, Roberto J. Groszmann, Vijay H. Shah (2015); Yasuko Iwakiri, Jonel Trebicka (2021); Shu Dong, Qi-Long Chen, Ya-Nan Song и др. (2018); Wei Hou, Wing-Kin Syn; Lei Zheng, Zhifeng Zhao, Jiayun Lin et al. (2018), Natascha Roehlen, Emilie Crouchet and Thomas F. Baumert (2020); Cornelius Engelmann, Joan Clària, Gyongyi Szabo, Jaume Bosch, Mauro Bernardi (2021); Fadhil Bader Shamkhi, Fadhil Abdullah AL Abbudi, Mohammed Hadi Alrekabi, Mohammed Imran Hamzah (2022) проведены исследования в данном направлении, со стороны Бюро Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) разработаны клинические рекомендации по лечению гепатитов (А, В, С, цирроза печени и др.). В странах СНГ академиками и почетными членами АН РФ Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Подымова С.Д., Комова А.Г. (2021) изучены этиология, патогенез, методы диагностики и лечения диффузных заболеваний печени. Трухан Д.И. (2016) изучал основные механизмы печеночной энцефалопатии и принципы лечения. Установлено значение

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» № ПФ-60.

цитокинов в развитии фиброза печени при хронических вирусных гепатитах (Клярицкая И.Л., Стилиди Е.И., 2010). Проанализирована диагностическая чувствительность и специфичность гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкулоэндотелиального фактора роста в диагностике хронического гепатита и цирроза печени (Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П., 2020). Лабораторной диагностикой цирроза печени занимались Базарный В.В., Бессонова Е.Н., Савельев Л.И., Климушева Н.Ф. и др. (2018). Белорусские ученые в основном моделировали острые, хронический гепатит и цирроз печени. Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.Н. и др. проанализировали морфологию фиброза печени (2017), а Лебедева Е.И. и Мяделец О.Д. (2019) проанализировали клеточно-молекулярные механизмы фиброза печени. Украинские ученые Осипов Б.Б., Лызиков А.Н., Лызиков А.А. и др. (2017) изучали принципы клеточной терапии цирроза печени. Диденко В.И. (2013) изучал современные методы определения фиброза печени. Опарин А.Г., Лаврова Н.В., Благовещенская А.В. изучали гепатопротекторные свойства различных растительных веществ. Таджикский учёный Азонов Д.А. (2017) и его ученики занимались фармакотерапией печени.

В Узбекистане проведен ряд научных исследований по эпидемиологии, патогенезу, клинике и разработке методов лечения заболеваний печени у детей (Иноятова Ф.И., 2009), исследования этиологии, патогенеза, клиники и лечения вирусных поражений печени (Мусабаев Э.И., 2000), патогенеза токсических поражений печени (Абдуллаева Н.Х., Каримова К.Я., 1989), лечению заболеваний печени фитопрепаратами (Хакимов З.З., 1999), фиброгенезу печени, критериям диагностики и фармакотерапии (Иноятова Ф.Х., 2023), методам диагностики фиброза печени (Эгамова И.Н., Рахимова В.Ш., Ярмухамедова Н.А., Волкова Н.Н., 2020), изучению полиморфизма генов, отвечающих за биотрансформацию при циррозе печени и вирусных гепатитах (Азимова С.Б., 2014).

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о тенденции к увеличению различных поражений печени. Данная проблема имеет важное медико-социальное значение. Несмотря на наличие различных по механизму действия гепатопротекторов, эффективность их остается низкой, что определяет необходимость разработки новых высокоэффективных гепатопротекторов и изучения их механизма действия.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии № 011800232 в рамках темы «Молекулярно-клеточные механизмы развития некоторых патологических состояний и их коррекции» (2019–2022 гг.).

Цель исследования заключается в изучении молекулярных механизмов хронизации токсических поражений печени, формирования в них фибротических процессов и на их основе разработке лечебных мероприятий.

Задачи исследования:

оценка эффективности совместного введения тетрахлорметана и этилового спирта в развитии фибротических процессов в печени;

изучение содержания коллаген IV типа, N-терминального пептида и гиалуроновой кислоты в процессах фиброзировании печени;

морфологическая оценка развития фиброза печени в разработанной модели;

разработка ранних диагностических маркеров фиброзировании печени и оценка их эффективности;

в сравнительном аспекте оценка эффективности применения Гепамес и Импел в замедлении фибротических процессов в печени экспериментальных животных.

Объектом исследования взяты белые кролики породы Шиншилла в количестве 5 интактных и 45 опытных кроликов с хроническим токсическим поражением печени, переходящим в цирроз.

Предметом исследования взяты новые отечественные комбинированные препараты Гепамес и Импел, биохимические показатели периферической крови, сыворотки крови экспериментальных животных и кусочков ткани печени.

Методы исследования. Для оценки роли нарушений коллагенового обмена в механизме фиброза печени использованы биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано развитие II и III степени фиброза через 40-60 дней в условиях экспериментальной модели цирроза печени у кроликов, комбинированным воздействием 30% масляным раствором тетрахлорметана в дозе 1 мл/кг массы тела 2 раза в неделю в течение 30 дней, затем 50% масляным раствором в дозе 1 мл/кг внутрибрюшинно в течение 50 дней и с целью повышения гепатотоксичности, ежедневно с 3-го дня эксперимента путем единовременного введения в полость рта по 5 мл 5% раствора этилового спирта;

в предложенной модели доказано увеличение содержания в сыворотке крови животных компонентов межклеточного матрикса N-концевого пептида (P3NP), коллагена IV типа (COL-IV) и гиалуроновой кислоты (HA) по стандартной классификации фиброза;

для оценки уровня фиброза печени доказана эффективность индекса HA/мочевина по результатам упрощенного метода оценки соотношения количества HA/мочевина, количества индекса COL-IV+P3NP+HA/альбумин+мочевина+протромбин на основании оценки биохимических показателей, определяемых в сыворотке крови экспериментальных животных;

доказано, что замедление процесса фиброза печени новыми местными препаратами проявляется снижением количества компонентов межклеточного матрикса в сыворотке крови, показателей фиброза и в определенной степени восстановлением структуры печени.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана модель хронического поражения печени с переходом в фиброз/цирроз у кроликов, позволяющая получить в короткие сроки фиброз печени F2 и F3 по классификации Metavir на 40-60 сутки;

обоснованы основные патогенетические механизмы фиброзирования печени и на их основе разработан ранний диагностический критерий оценки фиброза печени;

доказана высокая эффективность Гепамес и, особенно, Импел в замедлении процессов фиброзирования печени на модели у кроликов.

Достоверность результатов исследования основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, адекватном подборе материалов, современности используемых методов, спецификой оценки нарушения обмена коллагена в механизме фиброза печени на основе взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, морфологических и статистических методов исследования, сопоставлением с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты утверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что доказана возможность воспроизведения модели хронического гепатита с переходом в фиброз/цирроз в более короткие сроки, расшифрованы молекулярные механизмы фиброзирования печени, значение гиперпродукции компонентов межклеточного матрикса, внесена ясность в молекулярные механизмы антифибротического действия Гепамес и Импел.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что предложен способ раннего прогнозирования процессов фиброзирования печени путем расчета $(COL-IV+PШНР+НА)/(альбумин+мочевина+ПТИ)$: до 5,00 указывает на начало формирования коллагеновых пучков (стадия F1), свыше 5,0 до 10,0 – стадия F2, 11-15 – стадия F3 и свыше 15 – стадия F4 (цирроз), а также упрощенная схема путем расчета $НА/мочевина$: превышение данного индекса свыше 30,00 может указывать на начало формирования коллагеновых пучков (стадия F1), от 31 до 100,0 – стадия F2, 111-200 – стадия F3 и свыше 200 – стадия F4 (цирроз). Доказана эффективность применения Гепамес и Импел в замедлении процессов фиброзирования печени и их экономическая рентабельность.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Координационно-экспертной комиссии Ташкентской медицинской академии №02/073 от 15 февраля 2024 года (о внедрении научной новизны в другие учреждения здравоохранения Министерства здравоохранения представлено письмо Ташкентской медицинской академии №09-14790 от 12 марта 2024 года передано):

первая научная новизна: доказанность развития II и III степени фиброза через 40-60 дней в условиях экспериментальной модели цирроза печени у кроликов, комбинированным воздействием 30% масляным раствором

тетрахлорметана в дозе 1 мл/кг массы тела 2 раза в неделю в течение 30 дней, затем 50% масляным раствором в дозе 1 мл/кг внутривенно в течение 50 дней и с целью повышения гепатотоксичности, ежедневно с 3-го дня эксперимента путем единовременного введения в полость рта по 5 мл 5% раствора этилового спирта, внедрено в практику приказом Ташкентского педиатрического медицинского института № 252 от 19.06.2023 года, а также Республиканского патолого-анатомического центра № 24 от 13.06.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* в отличие от других моделей воспроизведения цирроза печени в предлагаемой модели введением тетрахлорметана и спирта в течение всего эксперимента (на 20, 30, 40, 50 и 60 сутки опыта) для исследований можно получать кровь из ушной вены кроликов, тогда как при других моделях используются крысы, для исследования каждый раз необходимо забивать животных. Это приводит к использованию большого количества крыс. В то же время у кроликов можно получить достаточное количество крови во все сроки из 1-го кролика, что обуславливает снижение затрат. *Экономическая эффективность научной новизны:* у крыс для воспроизведения модели цирроза печени гелиатрином длительность эксперимента составляет 90 дней, тетрахлорметаном – 60-90 дней. При предлагаемой автором модели цирроз печени развивается на 50-е сутки. Из-за коротких сроков развития по сравнению с другими моделями, это приводит к снижению затрат на кормление животных. Так, суточный расход на корм 1 крысы составляет в среднем 1000 сум, за уход животных – 500 сум, всего 1500 сум, за 60 дней общие расходы составят 60×1500 (сум) = 90000 сум, если длительность эксперимента 90 дней, то общие затраты составят 90 (дней) \times 90000 (сум) = 8100000 сум. При предлагаемой модели затраты на корм и уход составят 2700000 сум, экономическая эффективность составит $8100000 - 2700000 = 5400000$ сум. *Вывод:* в экспериментальных исследованиях исследователю удалось сэкономить 5400000 сумов на использовании модели фиброза печени, развивающегося при хроническом поражении печени у экспериментальных животных;

вторая научная новизна: доказанность увеличения содержания в сыворотке крови животных компонентов межклеточного матрикса N-концевого пептида (P11NP), коллагена IV типа (COL-IV) и гиалуроновой кислоты (HA) по стандартной классификации фиброза, внедрена в практику приказом Ташкентского педиатрического медицинского института № 252 от 19.06.2023 года, а также Республиканского патолого-анатомического центра № 24 от 13.06.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* использование вышеперечисленных методов исследования в научных и клинических подразделениях научно-практических центрах гепатологии и гастроэнтерологии позволять оценить эффективность лечения, динамику течения патологического процесса и возможность перехода их в цирроз печени, а также по степени выраженности увеличения количества компонентов межклеточного матрикса можно проводить раннюю диагностику фиброза печени, прогнозировать риск развития цирроза печени. Это позволит предупредить риск развития осложнений при фиброзе печени и

уменьшить их негативные последствия. *Экономическая эффективность научной новизны:* по сравнению с другими тестами оценки фиброза печени, определение компонентов межклеточного матрикса обладает высокой (92-98%) специфичностью, чувствительностью и диагностической значимостью. *Вывод:* определение количественных изменений компонентов межклеточного матрикса в крови позволило оценить стадии фиброза печени;

третья научная новизна: для оценки уровня фиброза печени доказанность эффективности индекса НА/мочевина по результатам упрощенного метода оценки соотношения количества НА/мочевина, количества индекса COL-IV+PIIINP+НА/альбумин+мочевина+протромбин на основании оценки биохимических показателей, определяемых в сыворотке крови экспериментальных животных, внедрена в практику приказом Ташкентского педиатрического медицинского института № 252 от 19.06.2023 года, а также Республиканского патолого-анатомического центра № 24 от 13.06.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* широко используемый в клинической практике неинвазивный метод диагностики цирроза печени APRI имеет низкую специфичность и чувствительность (40-50%), предлагаемый автором упрощенный метод прогнозирования степени фиброза обладает высокой чувствительностью и специфичностью (92-98%). Согласно предлагаемому способу (содержание НА/содержание мочевины в сыворотке крови) при значении данного показателя ≥ 20 можно говорить об отсутствии фиброза, в пределах 20-30 – фиброз первой степени (F1), 31-110 – фиброз второй степени (F2), при значении 111-200 – фиброз третьей степени (F3) и более $200 \leq$ – фиброз четвертой степени (F4), т.е. цирроз печени. Определяя данный показатель можно судить о прогрессировании фиброза печени. Это позволит прогнозировать стадии фиброза, его прогрессирование, проводить своевременные лечебно-профилактические мероприятия и повысить качество жизни больных. *Экономическая эффективность научной новизны:* стоимость однократного определения широко применяемого метода APRI диагностики стадий фиброза печени составляет 80000 сум (определение активности АсАТ в среднем 50000 сум и подсчета количества тромбоцитов 30000 сум). При предлагаемом упрощенном способе стоимость определения в сыворотке крови содержания гиалуроновой кислоты 240000 сум и мочевины 30000 сум, общая стоимость составляет 270000 сум. Несмотря на то, что стандартный способ дешевле, чувствительность метода в оценке степени фиброза очень низкая (40-50%). Это требует проведения дополнительных исследований. Специфичность предлагаемого способа высокая (92-98%) и не требует проведения дополнительных исследований, снижая тем самым дополнительные затраты, позволяет прогнозировать раннюю диагностику степени фиброзирование печени. *Вывод:* несмотря на то, что стандартный APRI метод раннего прогнозирования стадий фиброза печени является экономически выгодным, специфичность, чувствительность и диагностическая эффективность низкая, используемые методы определения не специфичны для печени, характерны и для других органов, тогда как в

предлагаемом методе определяемые показатели специфичны для печени и ее фиброзированию, что позволяет проводить раннее прогнозирование стадий фиброза печени, своевременно проводить соответствующее лечение, предупреждать прогрессирование заболевания, удлинить продолжительность жизни пациента, снизить частоту инвалидности и повысить качество жизни больного;

четвертая научная новизна: доказанность того, что в замедлении процесса фиброза печени новые местные препараты проявляются снижением количества компонентов межклеточного матрикса в сыворотке крови, показателей фиброза и в определенной степени восстановлением структуры печени, внедрено в практику приказом Ташкентского педиатрического медицинского института № 252 от 19.06.2023 года, а также Республиканского патолого-анатомического центра № 24 от 13.06.2023 года. *Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:* препараты Гепамес и Импел являются основными препаратами лечения фиброза/цирроза печени, обладают гепатопротекторным и цитопротекторным механизмом действия, способствуют снижению содержания высокотоксичного аммиака, постоянно образующегося в организме, улучшают энергетический обмен в гепатоцитах, повышают активность АТФ-аз в клетке, стабилизируют мембраны клеток печени, снижают выраженность некротических процессов и замедляют фиброзирование печени. *Экономическая эффективность научной новизны:* созданные в Республике препараты Гепамес и Импел, использованные для замедления процессов фиброзирование печени по себестоимости существенно ниже (стоимость Гепамеса 168000 сум, Импеля 105000 сум) стоимости препарата Гепамерц производства Германии (379000 сум) и являются его аналогами. Использованные автором препараты по составу не отличаются от зарубежного аналога, а в составе Импеля дополнительно включен цитопротектор. Использованный местный препарат Гепамес дешевле импортного аналога Гепамерц (Германия) на 211000 сум (379000 сум-168000 сум=211000 сум), а Импел – на 274000 сум (379000 сум-105000 сум=274000 сум), что приводит к снижению экономических затрат на лечение. *Вывод:* использованные местные антигипераммониемические препараты снижая высокий уровень аммиака в сыворотке крови предотвращают его токсическое действие на головной мозг, снижают выраженность проявлений энцефалопатии, повышают качество жизни пациентов и существенно снижают экономические затраты на лечение.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 12 научных работ, из них 4 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации научных результатов диссертаций, в том числе 2 в республиканских и 2 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, дана информация по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд к механизму фиброзированию печени»**, представлена научная информация о некоторых молекулярных механизмах фиброирования печени, роли цитокинов и нарушения обмена коллагена в этом процессе, диагностике фиброирования печени. Все, приведенные в работе литературные данные, обобщены, систематизированы и изучены. Рассмотрены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе диссертации **«Характеристика экспериментального материала и методы исследования»** дана общая характеристика исследуемого материала и применённых методов исследования. Исследование основано на современных биохимических и морфологических методах. Препарат Гепамес производится фармацевтической компанией ООО «MerryMed Farm» (Узбекистан) является генериком (Гепа-Мерц фармацевтической компании Merz Pharma GmbH & Co KGaA (Германия). Действующим веществом является орнитин, 1 ампула (10 мл) содержит 5 г L-орнитина-L-аспартата, воды для инъекций – до 10 мл, относится к фармакотерапевтической группе: гепатопротектор. Импел - гранулы для приготовления раствора для приема внутрь производится фармацевтической компанией ООО «ATON MEDICINE» (Узбекистан) является генериком (Гепа-Мерц фармацевтической компании Merz Pharma GmbH & Co KGaA (Германия). В отличие от препарата сравнения содержит дополнительно экстракты растений: распотраши пятнистой и солодки, является комбинированным гепатопротекторным средством.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с требованиями Хельсинской декларации по гуманному обращению с животными (Страсбург, 1985) и «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе ТМА и методах по реализации требований биомедицинской этики» в фармако-токсикологической лаборатории ООО «NEW INNOVATION PHARM GROUP» на 50 белых кроликах-самцах породы

Шиншилла массой 2500–3000 г. Хроническое токсическое поражение печени с исходом фиброз/цирроз вызывали у 45 кроликов-самцов интраперитонеальным введением 30% раствора CCl_4 на оливковом масле в дозе 1 мл/кг массы тела 2 раза в неделю в течение 30 дней, в последующем 50% раствора из расчета 1 мл/кг 2 раза в неделю до 50 дней. Для потенцирования гепатотоксического эффекта CCl_4 животные ежедневно получали перорально 5 мл 5% раствора этилового спирта один раз в день, начиная с 3-го дня эксперимента. Длительность эксперимента составила 60 суток. Летальность к 50-м суткам эксперимента составила 32,4%; оставшиеся в живых кролики с установленным фиброз/циррозом печени были разделены на 3 группы: 1) контрольная (фиброз/цирроз+ H_2O), 2) группа сравнения (фиброз/цирроз+Гепамес в дозе 500 мг/кг), 3) опытная (фиброз/цирроз+Импел в дозе 500 мг/кг). Лечение проводили в течение 10 дней. Через 24 часа после заключительного введения препаратов животные были декапитированы под легким эфирным наркозом.

Биохимические и гистологические исследования печени экспериментальных животных проведены на 20, 30, 40, 50 и 60 сутки от начала опыта. Кровь для исследований брали из ушной вены. В сыворотке крови содержание общего билирубина и его фракций, альбумина, глобулинов, мочевины и глюкозы; активность ферментов аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), С-реактивного белка (СРБ) определяли на биохимическом анализаторе (MINDRAY BA-88A, Китай) с использованием специальных тест-систем. В крови определяли ПТИ и количество тромбоцитов. Компоненты межклеточного матрикса (содержание HA, COL-IV и PIIINP) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом на аппарате MAGLUMI 2000 (Snibe Diagnostic, Китай) с использованием биотестов фирмы в специализированной сертифицированной лаборатории, согласно договора. Фрагменты печени для гистологического исследования фиксировали в смеси 10% формалина, этилового спирта и уксусной кислоты, заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (оценка общей структуры) и пикрофуксином по Ван Гизону (оценка соединительной ткани). Препараты изучали при помощи исследовательских микроскопов Polyvar (Reichert–JUNG, Австрия) и Leica DMRE (Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Германия), цифрового комплекса видеонаблюдения и программы анализа изображений «Видеотест-4». Препараты подвергали стереоморфометрии с компьютерной обработкой изображений для более отчетливого выделения окрашенных в красный цвет коллагеновых волокон. Морфологическую оценку стадии фиброза проводили согласно рекомендаций Metavir. Статистическая обработка материала проводилась с использованием параметрических и непараметрических показателей. Среди параметрических показателей использовали парный критерий Стьюдента-Фишера.

В третьей главе диссертации «**Некоторые механизмы фиброзирование печени и оценка степени тяжести фиброза**» приведены результаты

исследований. Для подтверждения развития токсического поражения печени при введении тетрахлорметана и этилового спирта кроликам в сыворотке крови были исследованы показатели синдромов поражения печени: цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения активности ферментов в сыворотке крови экспериментальных животных, $M \pm m$, n=6-7

Группы и сроки исследования	Активность ферментов, МЕ/л			
	АлАТ	АсАТ	ЩФ	ГГТП
интактная	53.6±1.5	29.5±0.8	144.2±3.7	5.7±0.3
Экспериментальный фиброз печени				
20 суток	71,8±2,2 ^a	52,1±5,7 ^a	180,1±10,5 ^a	14,5±0,7 ^a
30 суток	101,8±1,5 ^a	62,1±5,7 ^a	256,3±10,1 ^a	30,5±0,7 ^a
40 суток	121,6±6,8 ^a	70,2±2,1 ^a	314,9±13,1 ^a	39,1±1,6 ^a
50 суток	88,4±2,3 ^a	107,8±2,5 ^a	190,5±16,1 ^a	27,0±2,4 ^a
60 суток	80,8±2,4 ^a	89,3±4,6 ^a	134,3±5,0	23,5±1,8 ^a

Примечание: а - различия между показателями интактной и опытной групп достоверны ($P < 0,05$).

Проведенные исследования показали постепенное увеличение активности ферментов АлАТ и АсАТ до 40 суток. Затем активность АлАТ снижалась относительно значений предыдущего срока, но все ещё превышала значения интактных кроликов, тогда как активность АсАТ продолжала возрастать, превышая показатели интактных кроликов в 3,65 раза ($P < 0,001$). Анализ активности ферментов, отражающих синдром холестаза, показал прогрессивное увеличение активности ферментов ЩФ и ГГТП по мере продолжительности эксперимента. Следует сказать, что активность вышеперечисленных ферментов в последующие сроки (50-е сутки) снизилась относительно значений предыдущего срока и если активность ЩФ приблизилась к значениям интактных кроликов, то активность ГГТП все еще статистически значимо превышала их в 4,12 раза ($P < 0,001$).

Проведенные исследования показали постепенное прогрессирующее увеличение содержания общего билирубина в 1,58 ($P < 0,01$); 1,76 ($P < 0,01$); 2,01 ($P < 0,001$); 4,4 ($P < 0,001$) и 4,7 ($P < 0,001$) раза, соответственно на 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки опыта относительно значений интактных кроликов. В то же время резкое увеличение содержания непрямого билирубина мы наблюдали в более ранние сроки эксперимента. Так, на 20-е сутки введения токсикантов содержание общего билирубина возросло в 1,29 ($P < 0,05$) раза, относительно значений интактных кроликов. В дальнейшем его значения постепенно снижались, но все еще превышали показатели интактных

кроликов в 1,5 ($P<0,01$); 1,16; 1,32 ($P<0,05$) и 1,14 раза, соответственно срокам 30, 40, 50 и 60 дней от начала опыта. В то же время уровень прямого билирубина в сыворотке крови прогрессивно возрастал по мере усугубления патологического процесса в печени. Так, если на 20-е сутки опыта содержание непрямого билирубина возросло в 1,29 ($P<0,05$) раза, то в последующие сроки мы наблюдали повышение в 2,2 ($P<0,001$); 2,9 ($P<0,001$); 8,5 ($P<0,001$) и 9,2 ($P<0,001$) раза на 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки эксперимента, соответственно.

Анализ показателей синдрома мезенхимального воспаления печени показал постепенное повышение содержания глобулинов в сыворотке крови экспериментальных животных в 1,33 ($P<0,05$); 1,96 ($P<0,001$); 2,2 ($P<0,001$) и 2,4 ($P<0,001$) раза соответственно срокам через 30, 40, 50 и 60 суток от начала эксперимента относительно значений интактных кроликов. На 20-е сутки опыта содержание СРБ статистически значимо возросло в 5,74 ($P<0,001$) раза, на 30-е сутки – в 8,55 ($P<0,001$) раза, на 40-е сутки – в 8,35 ($P<0,001$) раза. Следует сказать, что данный показатель в последующие сроки (50-е сутки) снизился относительно значений предыдущего срока в 1,49 ($P<0,01$) раза, но все ещё превышал значения интактных кроликов в 5,6 раза ($P<0,001$). К заключительному сроку содержание СРБ продолжало снижаться, но все еще статистически значимо превышало показатели интактных кроликов в 4,8 раза ($P<0,001$).

Анализ показателей печеночно-клеточной недостаточности показал прогрессивное снижение белоксинтезирующей функции печени. Так, содержание альбуминов в сыворотке крови экспериментальных животных снижалось в 1,19; 1,38 ($P<0,05$); 1,65 ($P<0,01$); 1,8 ($P<0,001$) и 1,75 ($P<0,01$) раза относительно значений интактных кроликов, соответственно на 20-е, 30-е, 40-е, 50-е и 60-е сутки опыта. Содержание мочевины в сыворотке крови экспериментальных животных на 20-е сутки опыта имело тенденцию к увеличению, в то же время в последующие сроки уровень его постепенно снижался в 1,44 ($P<0,05$); 2,2 ($P<0,001$) и 2,6 ($P<0,001$) раза на 40-е, 50-е и 60-е сутки опыта. Подтверждением снижения синтетической функции печени явилось также и изменение содержания ПТИ и количества тромбоцитов.

Таким образом, предлагаемая нами модель развития хронического поражения печени с переходом в цирроз, характеризовалась развитием синдромов цитолиза и мезенхимального воспаления, наиболее выраженные на 20-40-е сутки опыта. В то же время показатели холестаза и печеночно-клеточной недостаточности выражено изменялись на 50-60 сутки опыта и связаны с прогрессивным фиброзированием печени.

Исследование компонентов экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке контрольной группы животных показало увеличение содержания НА, COL-IV и РИПНР в (продукт расщепления коллагена). Анализ этих показателей в сыворотке крови экспериментальных животных показал их прогрессивное статистически значимое увеличение по мере удлинения продолжительности эксперимента (см. табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения специфических прямых маркеров фиброза у экспериментальных животных, $M \pm m$, $n=6-7$

Группы и сроки (сутки)	Гиалурон кислота (нг/мл)	Коллаген IV (нг/мл)	N-концевой пептид коллаген III типа (нг/мл)
Интактные	75,81±2,52	79,87±1,12	12,53±0,62
Опытные: 20	124,64±5,47**	129,44±4,47***	20,37±2,11**
30	169,69±6,41***	139,41±4,42***	34,68±1,59***
40	422,83±15,36***	246,53±7,71***	43,98±2,56***
50	847,41±29,87***	351,71±8,63***	44,61±1,91***
60	914,12±64,44***	406,74±7,58***	39,34±2,43***

Примечание: * - различия между интактной и опытной группами достоверны ($P < 0,05$), ** - ($P < 0,01$), *** - ($P < 0,001$).

В печени НА синтезируется звездчатыми клетками и считается фактором, содействующим фиброгенезу. Повышение продукции НА может отражать индукцию пролиферации звездчатых клеток и синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса, вызванным воспалением. Выявленное нами увеличение в сыворотке крови содержания НА более, чем в 5 раз ($P < 0,001$) на 40-е сутки, видимо, связано с началом фиброгенеза в печени звездчатыми клетками и интенсивной продукцией трансформирующего фибробластов-бета. В то же время повышение содержания НА более 10 раз ($P < 0,001$) на 50-60 сутки опыта – связано с формированием множественных септ в печени. Полученные результаты перекликались с развитием фиброза портальных трактов с единичными септами и фиброза с многочисленными септами по Metavir, которые наблюдались на 40-60 сутки опыта. Подтверждением этому явилось также постепенное увеличение содержания COL-IV в сыворотке крови экспериментальных животных, особенно в 4-5 раза ($P < 0,001$) на 50-60 сутки опыта. Содержание PIIINP в сыворотке крови также постепенно возрастало до 50-х суток эксперимента, а затем резко снижалось, но все еще превышало значения интактных крыс.

При фиброзных заболеваниях оборот внеклеточного матрикса увеличивается, и поэтому увеличивается активность механизмов, необходимых для правильной обработки коллагена. PIIINP находится в значительной корреляции с некрозо-воспалительными процессами в печени и отражает больше степень воспаления, чем стадию фиброза. Видимо, отсутствие нарастания уровня PIIINP в сыворотке крови экспериментальных животных на 40-60 сутки опыта связано с некоторым уменьшением некрозо-воспалительных процессов печени кроликов.

Таким образом, в разработанной нами модели хронического токсического поражения печени с переходом в цирроз отмечалось прогрессивное увеличение содержания НА, COL-IV и PIIINP в сыворотке крови, указывая на развитие фибротических процессов в печени.

Следующим этапом наших исследований была оценка диагностической значимости прямых и непрямых тестов фиброзирования печени. Для этого мы воспользовались стандартным тестом APRI. Если значение этого индекса больше 1,0, то вероятность выраженного фиброза велика, если меньше 0,5, то с высокой степенью вероятности можно утверждать об отсутствии значимого эффекта от терапии. Действительно, проведенные исследования показали, что APRI индекс в динамике хронического поражения печени возрастал у интактных кроликов с $0,31 \pm 0,01$ до $0,60 \pm 0,06$ ($P < 0,01$) на 20-е сутки опыта, до $0,75 \pm 0,06$ ($P < 0,001$) – на 30-е; до $0,98 \pm 0,03$ ($P < 0,001$) – на 40-е, до $2,42 \pm 0,07$ ($P < 0,001$) – на 50-е и до $1,95 \pm 0,10$ ($P < 0,001$) – на 60-е сутки опыта (см. табл. 3.). Однако данный показатель рассчитывается на основании соотношения активности АсАТ пациентов и нормативных величин к тромбоцитам. Учитывая, что активность АсАТ и количество тромбоцитов может выражено изменяться и при других патологиях, представляло интерес использование показателей, характерных для печени.

Таблица 3

Динамика изменения показателей индексов фиброзирования у экспериментальных животных, $M \pm m$, $n=6-7$

Группы и сроки исследования	Индексы фиброзирования		
	APRI	Фибротест-МАХ	Фибротест (НА/мочевина)
интактная	$0,31 \pm 0,01$	$1,19 \pm 0,04$	$15,1 \pm 1,58$
Опытная:			
20 суток	$0,60 \pm 0,06^{**}$	$2,58 \pm 0,09^{***}$	$20,5 \pm 0,98^*$
30 суток	$0,75 \pm 0,06^{***}$	$3,62 \pm 0,13^{***}$	$30,12 \pm 0,87^{**}$
40 суток	$0,98 \pm 0,03^{***}$	$8,50 \pm 0,24^{***}$	$122,34 \pm 12,01^{***}$
50 суток	$2,42 \pm 0,07^{***}$	$19,50 \pm 1,23^{***}$	$382,7 \pm 35,15^{***}$
60 суток	$1,95 \pm 0,10^{***}$	$18,03 \pm 0,76^{***}$	$433,8 \pm 34,56^{***}$

Примечание: * - различия между интактной и опытной группами достоверны ($P < 0,05$), ** - ($P < 0,01$), *** - ($P < 0,001$).

Учитывая, что в развитии фиброза ведущая роль принадлежит активизации звездчатых клеток, а уменьшение гепатоцитов приводит к нарушению синтетической, детоксицирующей функций печени, на наш взгляд более целесообразным является использование соотношения показателей активизации звездчатых клеток (процессов фиброзирования) к показателям печеночно-клеточной недостаточности. В частности, мы рассчитали

соотношение (COL-IV+PШNP+НА)/(альбумин+мочевина+ПТИ). Данный показатель прогрессивно возрастал до $2,58 \pm 0,09$ ($P < 0,001$); $3,61 \pm 0,13$ ($P < 0,001$); $8,50 \pm 0,24$ ($P < 0,001$); $19,50 \pm 1,23$ ($P < 0,001$) и $18,03 \pm 0,76$ ($P < 0,001$) при значении этого показателя у интактных кроликов $1,19 \pm 0,04$. Видимо, резкое увеличение показателей фиброгенеза на фоне угнетения синтетической и обезвреживающей функции печени приводило к прогрессивному увеличению данного индекса, особенно на 50-60-е сутки эксперимента, когда гистологически наблюдалось развитие одиночных и множественных септ. На наш взгляд, превышение данного индекса свыше 5,00 может указывать на начало формирования коллагеновых пучков (стадия F1), свыше 5,0 до 10,0 – стадия F2, 11-15 – стадия F3 и свыше 15 – стадия F4 (цирроз).

Учитывая, что одновременное определение показателей коллагенообразования экономически дорого, мы рассчитали соотношение НА/мочевина, так как согласно нашим данным более выраженные изменения характерны для НА, уровень мочевины отражает синтетическую и обезвреживающую функцию печени. Данный показатель тоже прогрессивно возрастал до $20,42 \pm 0,98$ ($P < 0,05$); $30,31 \pm 0,87$ ($P < 0,01$); $117,44 \pm 12,01$ ($P < 0,001$); $380,83 \pm 35,15$ ($P < 0,001$) и $473,7 \pm 34,56$ ($P < 0,001$) при значении этого показателя у интактных кроликов $14,6 \pm 1,58$. Как видно из приведенных данных он более четко отражал степень фиброзирования: превышение данного индекса свыше 30,0 может указывать на начало формирования коллагеновых пучков (стадия F1), от 31 до 100,0 – стадия F2, 111-200 – стадия F3 и свыше 200 – стадия F4 (цирроз). Следует сказать, что для подтверждения данного предположения необходимы клинические исследования, что является предметом дальнейших наших исследований.

Моделирование хронического токсического гепатита с переходом в цирроз введением тетрахлорметана с этиловым спиртом с 20 суток сопровождалось развитием массивного некроза в центральной, третьей функциональной зоне долек печени. В последующие сроки эксперимента отмечалось рассасывание некротической массы с опустошением централобулярной части долек печени, на периферии долек определялись дистрофические изменения гепатоцитов и развитие воспалительной лимфогистиоцитарной инфильтрации вокруг портальных трактов. На 40 сутки отмечалось развитие диффузной воспалительной реакции в виде лимфогистиоцитарной инфильтрации в основном по ходу портальных трактов и вокруг центральных вен. Со стороны паренхимы печени отмечалась выраженная вакуольная дистрофия с формированием баллонных клеток и очагов некробиоза (см. рис. 1а). На 60 сутки отмечалось формирование плотной клеточной инфильтрации и пучков соединительной ткани в виде портального цирроза вокруг сосудистых триад и центральных вен (см. рис. 1б). Разрастание соединительной ткани доказано гистохимическим окрашиванием методом ван-Гизона с окрашиванием коллагеновых волокон пикрофуксином в красный цвет.

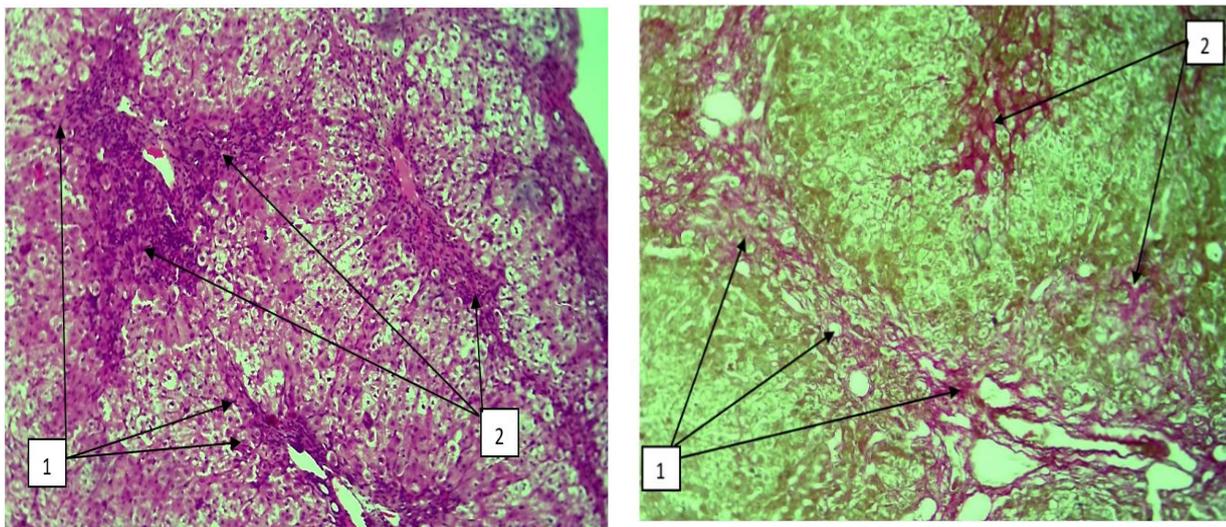


Рис. 1. Модель фиброза/цирроза печени у кроликов, 60 сутки эксперимента. Разрастание соединительной ткани (1), вокруг портальных трактов и центральных вен клеточная инфильтрация (2). Окраска: Г-Э. Увел.: 10x10 (а). Распространение соединительной ткани (1), формирование коллагеновых волокон вокруг портальных трактов (2). Окраска: Ван-Гизон. Увел.: 10x10 (б).

Таким образом, комбинированная модель фиброза печени приводила к развитию синдромов поражения печени (цитоллиза, мезенхимального воспаления, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности). Наряду с этим отмечено прогрессивное увеличение компонентов межклеточного матрикса (COL-IV, PIIINP и HA) по мере фиброзирование печени по Metavir. Для оценки уровня фиброза печени мы разработали критерии (COL-IV+PIIINP+HA)/(альбумин+мочевина+ПТИ) и упрощенную модель (содержание HA/содержание мочевины).

В четверной главе диссертации «Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения экспериментального фиброза печени» приведены результаты исследований оценки эффективности различных методов лечения фиброза/цирроза печени. Известно, что при поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака, вследствие повышенного всасывания аммиака в кишечнике, нарушения его детоксикации в печени, обуславливая развитие печеночной энцефалопатии. В Узбекистане ООО «АТОН MEDICINE» создан дженерик «Импел», состоящий из сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, экстракта солодки, L-орнитина и L-аспартата. По мнению Трухан Д.И. (2016), целью дженерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Однако его влияние на основные маркеры фиброза/цирроза печени не исследованы.

Проведенные исследования показали, что экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени Гепамесом в течение 10 дней не оказывала заметного влияния на активность АлАТ (см. табл. 4). Ее значения имели лишь тенденцию к снижению. При этом активность АсАТ в сыворотке

крови данной группы животных также существенно не изменялась. В отличие от Гепамес, при применении Импел активность АлАТ и АсАТ статистически значимо снизились, и если активность АлАТ приблизилась к значениям интактных кроликов, то активность АсАТ все еще достоверно превышала их в 2,5 раза ($P < 0,001$).

Таблица 4

Влияние фармакотерапии на показатели активности ферментов в сыворотке крови кроликов с фиброз/цирроз, $M \pm m$, $n=6-7$

Показатели	Экспериментальные группы			
	интактная	Фиброз/цирроз		
		нелеченная	Гепамес	Импел
АлАТ, МЕ/л	53.65±1.47	80,8±2,42 ^a	71,2±2,41 ^a	60,5±1,93 ^б
АсАТ, МЕ/л	29.54±0.84	89,3±4,63 ^a	86,3±2,58 ^a	73,6±3,11 ^{а,б}
ЩФ, МЕ/л	144.25±3.7	134,3±4,99	115,8±3,57 ^{а,б}	105,8±3,39 ^{а,б}
γ-ГТ	5.71±0.28	23,5±1,75 ^a	19,65±1,42 ^a	17,7±1,3 ^{а,б}

Примечание: а – различия между опытной и интактной группами достоверны ($P < 0,05$), б – различия между леченной и нелеченной группами достоверны ($P < 0,05$).

Следовательно, наличие в составе препарата Импел растительных биофлавоноидов способствовало более выраженному уменьшению показателей синдрома цитолиза. Активность ЩФ и ГГТП при фармакотерапии Гепамесом и Импелом достоверно снизилась. В отличие от активности ЩФ, активность ГГТП в обеих группах сохранялась высокой в 3,44 ($P < 0,001$) и 3,1 ($P < 0,001$) раза, относительно значений интактных кроликов. Это связано с желчегонным и гепатопротекторным действием, содержащихся в нем биофлавоноидов.

Подтверждением вышесказанному явилось сохранение гипербилирубинемии. Так, если при применении Гепамес у кроликов с фиброзом/циррозом печени уровень общего и непрямого билирубина имели лишь тенденцию к снижению, то при использовании Импел эти показатели снизились в 1,2 и 1,23 раза ($P < 0,05$) относительно значений нелеченной группы, и были несколько ниже значений группы кроликов, леченных Гепамес. Следует сказать, что содержание общего билирубина было в 4,3 ($P < 0,001$) и 3,9 ($P < 0,001$) раза выше, непрямого билирубина – в 6,74 ($P < 0,001$) и 6,02 ($P < 0,001$) раза выше значений интактных кроликов, соответственно в группах, леченных Гепамес и Импел. Следовательно, Импел более выраженно снижал явления холестаза.

Препараты Гепамес и Импел, используемые для лечения фиброза/цирроза печени, несколько снижали показатели мезенхимального воспалительного синдрома. При применении Гепамеса высокие значения глобулинов в сыворотке крови имели тенденцию лишь к снижению, при применении

Импела этот показатель снижался статистически значимо по сравнению со значениями нелеченой группы, но составлял 2,1 ($P<0,001$) и сохранилось превышение нормативных значений для препаратов в 2,0 ($P<0,001$) раза соответственно. Количество СРБ у кроликов, получавших Гепамес, имело лишь тенденцию к снижению и было в 3,7 ($P<0,001$) раза выше, чем у интактных кроликов. Применение Импела снизило этот показатель в 1,58 ($P<0,05$) раза по сравнению со значениями нелеченной группы животных, оказало положительный эффект по сравнению с Гепамесом, но было в 3,7 ($P<0,001$) раза выше значений интактных кроликов. Аналогичные изменения наблюдались и в показателях печеночно-клеточной недостаточности. Альбумин умеренно повышен, содержание мочевины снижено, ПТИ и количество тромбоцитов имеет тенденцию к повышению. Однако, несмотря на столь позитивные изменения, их сумма отличалась от нормативных показателей. По нашему мнению, при применении этих препаратов повышение низкого уровня мочевины обусловлено активацией орнитинового цикла с его субстратом L-орнитином, L-аспартатом. И в этом случае препарат Импел оказал более очевидный эффект. Таким образом, для лечения фиброза/цирроза печени более эффективным является Импел, способствующий более выраженной стабилизации биохимических параметров печени экспериментальных животных.

Таблица 5

Влияние фармакотерапии на показатели межклеточного матрикса в сыворотке крови кроликов с фиброз/цирроз, $M\pm m$, $n=6-7$

группы	Показатели межклеточного матрикса		
	НА, нг/мл	COL-IV, нг/мл	РШНР, нг/мл
интактная	75,8±2,5	79,87±1,1	12,5±0,62
Фиброз/цирроз+H ₂ O	847,4±29,87 ^а	351,7±8,6 ^а	64,3±1,9 ^а
Фиброз/цирроз+Гепамес	757,9±35,79 ^{а,б}	301,8±20,4 ^{а,б}	59,6±1,36 ^а
Фиброз/цирроз+Импел	731,3±18,31 ^{а,б}	274,95±15,35 ^{а,б}	55,1±1,23 ^{а,б}

Примечание: а – различия между опытной и интактной группами достоверны ($P<0,05$), б – различия между леченной и нелеченной группами достоверны ($P<0,05$).

Как видно из таблицы 5, 10-дневное введение Гепамеса приводит к статистически незначимому снижению содержания НА, COL-IV и РШНР относительно значений нелеченной группы животных. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги значения этих показателей сохраняются высокими, превышая значения интактных кроликов в 9,9 ($P<0,001$); 3,8 ($P<0,001$) и 4,77 ($P<0,001$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям. Экспериментальная фармакотерапия Импелом оказывала более выраженное действие. Содержания НА, COL-IV и РШНР в сыворотке крови кроликов этой группы снизилось в 1,16; 1,28 ($P<0,05$) и 1,17 раза относительно

значений нелеченной группы животных. Причем, они были несколько ниже параметров группы кроликов, леченных Гепамесом. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги значения этих показателей сохранялись высокими, превышая значения интактных кроликов в 9,65 ($P<0,001$), 3,4 ($P<0,001$) и 4,41 ($P<0,001$) раза, соответственно вышеперечисленным показателям.

Следовательно, экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени Гепамесом и Импелом будет способствовать замедлению прогрессирования фиброза.

Ранее нами были разработаны диагностические критерии оценки степени фиброза печени у экспериментальных животных. В связи с этим представляло интерес оценить эффективность проводимой фармакотерапии путем расчета индексов фиброзирования (см. табл. 6). Так, индекс фиброзирования по классическому APRI показателю после проводимого лечения Гепамесом имел лишь тенденцию к снижению. В то же время при применении Импела данный показатель снизился в 1,44 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы и был также достоверно ниже показателей группы кроликов, леченных Гепамесом. Однако, несмотря на это, данный индекс сохранялся высоким, превышая нормативные величины интактных кроликов в 5,8 ($P<0,001$) и 4,35 ($P<0,001$) раза, соответственно группам лечения.

Таблица 6

Влияние фармакотерапии на показатели индекса фиброзирования печени у кроликов с фиброз/цирроз, $M\pm m$, $n=6-7$

группы	Индексы фиброзирования		
	APRI	Фибротест-МАХ	Фибротест (НА/мочевина)
интактная	0,31±0,01	1,19±0,04	15,1±1,58
Фиброз/цирроз+H ₂ O	1,95±0,1 ^a	18,03±0,76 ^a	433,8±34,56 ^a
Фиброз/цирроз+Гепамес	1,79±0,06 ^a	13,36±0,72 ^{a,б}	292,7±24,63 ^{a,б}
Фиброз/цирроз+Импел	1,35±0,05 ^{a,б}	11,71±0,28 ^{a,б}	255,4±14,11 ^{a,б}

Примечание: а – различия между опытной и интактной группами достоверны ($P<0,05$), б – различия между леченной и нелеченной группами достоверны ($P<0,05$).

Предлагаемый нами индекс фиброзирования Фибротест-МАХ, основанный на соотношении показателей межклеточного матрикса к показателям печеночной недостаточности, после проводимого лечения Гепамесом статистически значимо снизился в 1,35 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы животных. В то же время при применении Импела данный показатель снизился более выражено: в 1,54 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы и был также достоверно ниже в 1,14 раза показателей группы кроликов, леченных Гепамесом. Однако, несмотря на это, данный индекс сохранялся высоким, превышая нормативные

величины интактных кроликов в 11,2 ($P<0,001$) и 9,8 ($P<0,001$) раза, соответственно группам лечения.

Предлагаемый нами упрощенный индекс фиброзирования Фибротест, основанный на соотношении содержания гиалуроновой кислоты к уровню мочевины, после проводимого лечения Гепамесом статистически значимо снизился в 1,48 ($P<0,05$) раза относительно значений нелеченной группы животных. В то же время при применении Импела данный показатель снизился более выражено: в 1,7 ($P<0,01$) раза относительно значений нелеченной группы и был также достоверно ниже в 1,15 раза показателей группы кроликов, леченных Гепамесом. Однако, несмотря на это, данный индекс сохранялся высоким, превышая нормативные величины интактных кроликов в 19,4 ($P<0,001$) и 16,9 ($P<0,001$) раза, соответственно группам лечения.

Результаты морфологического исследования ткани печени после коррекции хронического токсического гепатита Гепамесом показали уменьшение дистрофических и некробиотических процессов в печени, стабилизацию фибротических процессов (см. рис. 2а) относительно показателей нелеченной группы животных. В частности, выявлено уменьшение склеротических процессов вокруг портальных трактов, некоторое разрежение и уменьшение клеточности пучков коллагеновых волокон (см. рис. 2б), в цитоплазме гепатоцитов выявлялись эозинофильные окрашивания, морфологическая эффективность препарата проявлялась в уменьшении деструктивных процессов в печени на 65-70%.

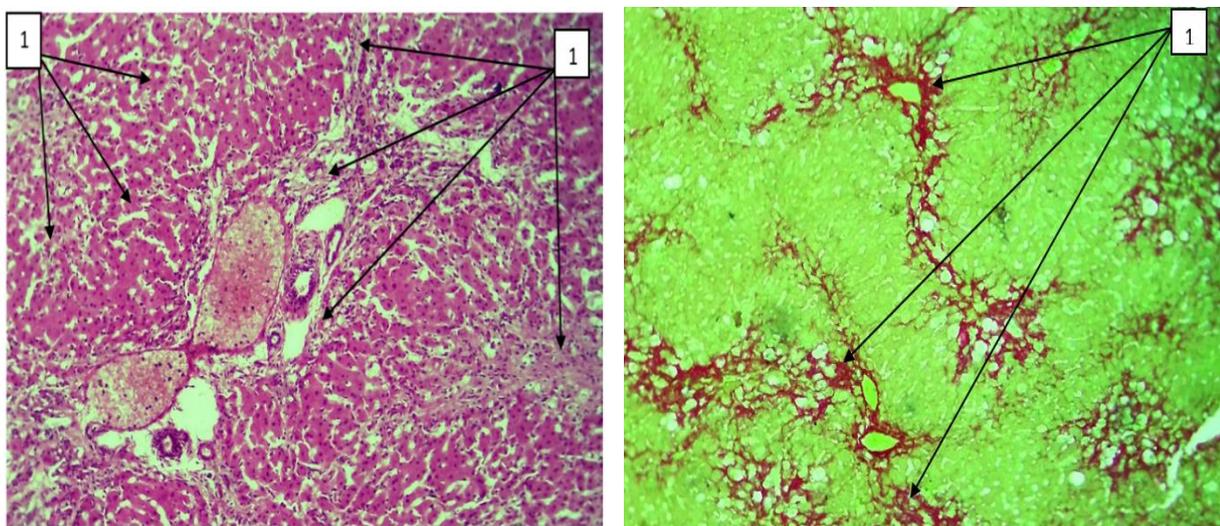


Рис. 2. Лечение фиброз/цирроз печени кроликов Гепамесом. Стабилизация дистрофических изменений в паренхиме печени (1), разрастание портальных трактов соединительной тканью. Окраска: Г-Э. Увел.: 10x10 (а). Окрашивание коллагеновых волокон пикрофуксином. Окраска: Ван Гизоном. Увел.: 10x10 (б).

Экспериментальная терапия фиброза/цирроза печени препаратом Импел привела к уменьшению некротических очагов в паренхиме печени, развитию вакуолярной дистрофии (см. рис. 3а), появлению гепатоцитов с высокой митотической активностью в перилобулярной и центролобулярной зонах.

Вокруг печеночных триад обнаружены деструктивно измененные коллагеновые структуры (см. рис. 3б). Морфологическая эффективность препарата Импел характеризовалась уменьшением деструктивных процессов в печени на 75-80%.

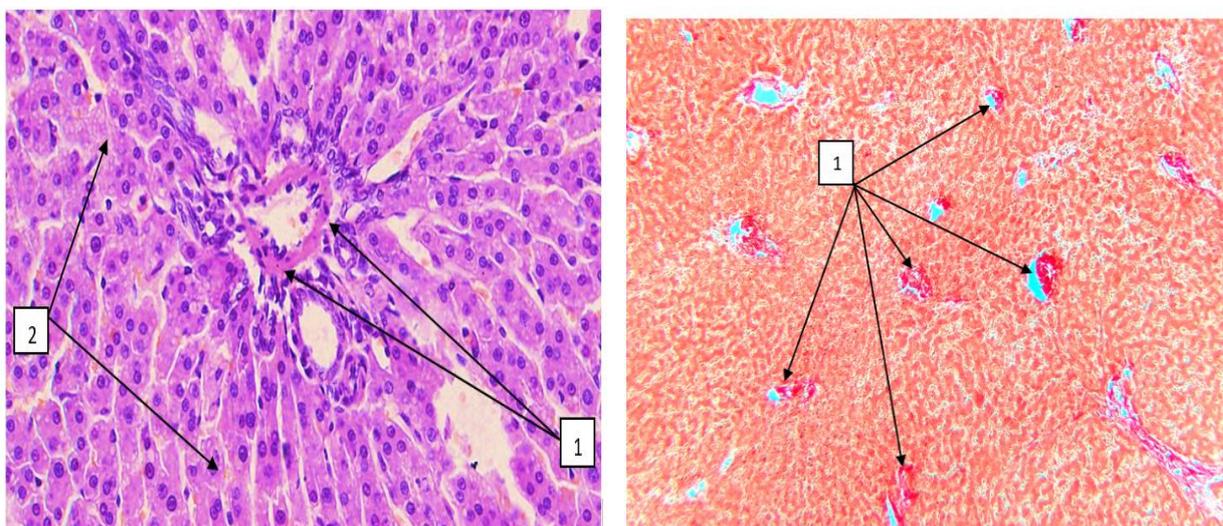


Рис. 3. Экспериментальная терапия фиброза/цирроза печени препаратом Импел. Наличие вокруг центральной вены скопления гомогенной массы белков (1) и единичных волокон (2). Окраска: Г-Э. Увел.: 10x10 (а). Окрашенные пикрофуксом коллагеновые волокна (1). Окраска: Ван-Гизон. Увел.: 10x10 (б).

Таким образом, экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени у кроликов Гепамесом и Импел приводит лишь к некоторому улучшению биохимических показателей токсического поражения, уменьшению компонентов межклеточного матрикса и степени фиброза печени. Действие Гепамеса проявляется в меньшей степени. На наш взгляд, это связано с тем, что данный препарат содержит L-орнитин L-аспартат и широко применяется для лечения печеночной энцефалопатии, который наблюдается при циррозе печени. Мы этот препарат взяли потому, что в состав Импела входит L-орнитин L-аспартат. Однако, наличие в его составе сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, экстракта солодки, возможно потенцирует действие орнитин аспартата.

ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Роль нарушения обмена коллагена в механизме фиброзирования печени» представлены следующие выводы:

1. Совместное введение тетрахлорметана и этилового спирта приводит к формированию фибротических процессов в печени на 40-60 сутки с развитием асцита. На 20-40-е сутки опыта в крови экспериментальных животных возрастают показатели цитолиза, мезенхимального воспаления; на 40-60 сутки развивается выраженный внутрипеченочный холестаза и печеночно-клеточная недостаточность.

2. По мере усугубления патологического процесса в печени повышается содержание коллагена IV типа, РШНР и гиалуроновой кислоты, участвующих в процессах фиброзировании печени. Если содержание коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты резко возрастает на 50-60 сутки опыта и отражает интенсивность формирования септ, то содержание РШНР более выражено возрастает до 40-х суток, отражая интенсивность некротических процессов.

3. Введение тетрахлорметана с этиловым спиртом в ранние сроки приводит к развитию массивного некроза в центральной, третьей функциональной зоне долек печени, диффузной воспалительной реакции, а также замещением соединительной тканью на 40-60-е сутки опыта, развитию фиброза F2 и F3 по классификации Metavir.

4. Для оценки степени фиброза печени предложен расчет $(COL-IV+PШНР+НА)/(альбумин+мочевина+ПТИ)$ и упрощенная модель содержание НА/содержание мочевины в сыворотке крови, более четко отражающая степень фиброзирования: превышение данного индекса свыше 30,0 может указывать на начало формирования коллагеновых пучков (стадия F1), от 31 до 100,0 – стадия F2, 111-200 – стадия F3 и свыше 200 – стадия F4 (цирроз).

5. Экспериментальная фармакотерапия фиброза/цирроза печени производимыми в Узбекистане препаратами Гепамес и, особенно, Импел, способствует улучшению метаболических параметров печени, повышению синтеза альбуминов и мочевины, снижению компонентов межклеточного матрикса и индексов фиброзирования, обуславливая замедление процессов фиброгенеза в печени.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF THE
SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03
FOR THE AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KHAYITOV MAKSUD SAMADOVICH

**THE ROLE OF COLLAGEN METABOLISM DISORDERS IN THE
MECHANISM OF LIVER FIBROSIS**

03.00.01 –Biochemistry

ABSTRACT

of the dissertation doctor of phylosophy (PhD) of medical sciences

TASHKENT-2024

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.2.PhD/Tib810.

The dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informational educational portal of «Ziyo Net» (www.ziynet.uz).

Scientific leader: **Inoyatova Feruza Hidayatovna**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents: **Yuldashev Nosir Mukhamedzhanovich**
Doctor of Biological Sciences, Professor

Ishigov Ibragim Agayevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
(Republik of Kazakhstan)

The lead organization: **Samarkand State Medical University**

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district Farobi 2, Tel./Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

The dissertation can be reviewed at the InformationResource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, st. Farobi 2, Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2024

(mailing report No. _____ on «_____» _____ 2024).

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific secretary of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

M.J. Allaeva

Chairman of a one-time scientific seminar under a one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Biological Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of the study is to study the molecular mechanisms of chronicity of toxic liver lesions, the formation of fibrotic processes in them and, on their basis, the development of therapeutic measures.

The object of the study were white Chinchilla rabbits in the amount of 5 intact and 45 experimental rabbits with chronic toxic liver damage turning into cirrhosis.

The scientific novelty of the study is as follows:

the development of II and III degrees of fibrosis has been proven after 40-60 days in an experimental model of liver cirrhosis in rabbits, combined exposure to a 30% fat solution of carbon tetrachloride at a dose of 1 ml/kg body weight 2 times a week for 30 days, then with a 50% fat solution at a dose of 1 ml/kg intraperitoneally for 50 days and in order to increase hepatotoxicity, daily from the 3rd day of the experiment by a single injection of 5 ml of 5% ethyl alcohol solution into the oral cavity;

in the proposed model, an increase in the content of intercellular matrix components N-terminal peptide (PIIINP), type IV collagen (COL-IV) and hyaluronic acid (HA) in animal blood serum was proven according to the standard classification of fibrosis;

to assess the level of liver fibrosis, the effectiveness of the HA/urinary index has been proven based on the results of a simplified method for assessing the ratio of the amount of HA/urinary, the amount of index COL-IV+PIIINP+HA/albumin+urinary+prothrombin based on the assessment of biochemical parameters determined in the blood serum of experimental animals;

it has been proven that in slowing down the process of liver fibrosis, new local drugs are manifested by a decrease in the amount of components of the intercellular matrix in the blood serum, fibrosis indicators and, to a certain extent, restoration of the liver structure.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Coordinating Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 02/073 dated February 15, 2024 (the letter of the Tashkent Medical Academy No. 09-14790 dated March 12, 2024 on the introduction of scientific innovation to other healthcare institutions was submitted to the Ministry of Health):

the first scientific innovation: evidence of the development of II and III degrees of fibrosis after 40-60 days in an experimental model of liver cirrhosis in rabbits, combined exposure to a 30% fat solution of carbon tetrachloride at a dose of 1 ml/kg body weight 2 times a week for 30 days, then with a 50% fat solution at a dose of 1 ml/kg intraperitoneally for 50 days and in order to increase hepatotoxicity, daily from the 3rd day of the experiment by simultaneous injection of 5 ml of 5% ethyl alcohol solution into the oral cavity, introduced into practice by order of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 252 dated June 19, 2023, as well as the Republican Pathological-Anatomical Center No. 24 dated June 13, 2023. *The social effectiveness of the scientific innovation is as follows:* Unlike other models for reproducing liver cirrhosis, in the proposed model by introducing carbon tetrachloride and alcohol throughout the experiment (on days 20, 30, 40, 50 and 60

of the experiment), blood can be obtained from the ear vein of rabbits for research, whereas in other models rats are used, for research it is necessary to slaughter animals every time. This leads to the use of large numbers of rats. At the same time, a sufficient amount of blood can be obtained from rabbits at all times from 1 rabbit, which reduces costs. *The economic efficiency of the scientific innovation:* in rats to reproduce the model of liver cirrhosis with heliatrine, the duration of the experiment is 90 days, with carbon tetrachloride – 60-90 days. In the model proposed by the author, liver cirrhosis develops on the 50th day. Due to the short development time compared to other models, this leads to lower animal feeding costs. So, the daily cost of feeding 1 rat is on average 1000 UZS, for animal care - 500 UZS, a total of 1500 UZS, for 60 days the total costs will be 60×1500 (UZS) = 90,000 UZS, if the duration of the experiment is 90 days, then the total costs will be 90 (days) $\times 90000$ (UZS) = 8,100,000 UZS. With the proposed model, the cost of food and care will be 2,700,000 UZS, economic efficiency will be $8,100,000 - 2,700,000 = 5,400,000$ UZS. *Conclusion:* in experimental studies, the researcher managed to save 5,400,000 UZS by using a model of liver fibrosis that develops with chronic liver damage in experimental animals;

the second scientific innovation: evidence of an increase in the content of intercellular matrix components N-terminal peptide (PIIINP), collagen type IV (COL-IV) and hyaluronic acid (HA) in the blood serum of animals according to the standard classification of fibrosis, introduced into practice by order of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 252 dated June 19, 2023, as well as the Republican Pathological-Anatomical Center No. 24 dated June 13, 2023. *The social effectiveness of the scientific innovation is as follows:* the use of the above research methods in scientific and clinical departments of scientific and practical centers of hepatology and gastroenterology makes it possible to evaluate the effectiveness of treatment, the dynamics of the pathological process and the possibility of their transition to cirrhosis of the liver, and also by the severity of the increase in the number of components of the intercellular matrix, it is possible to carry out early diagnosis of liver fibrosis, predict the risk of developing liver cirrhosis. This will prevent the risk of complications due to liver fibrosis and reduce their negative consequences. *The economic efficiency of the scientific innovation:* compared to other tests for assessing liver fibrosis, determination of the components of the intercellular matrix has high (92-98%) specificity, sensitivity and diagnostic significance. *Conclusion:* determination of quantitative changes in the components of the intercellular matrix in the blood made it possible to assess the stages of liver fibrosis;

the third scientific innovation: to assess the level of liver fibrosis, evidence of the effectiveness of the HA/urinary index based on the results of a simplified method for assessing the ratio of the amount of HA/urinary, the amount of index COL-IV+PIIINP+HA/albumin+urinary+prothrombin based on the assessment of biochemical parameters determined in the blood serum of experimental animals, introduced into practice by order of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 252 dated June 19, 2023, as well as the Republican Pathological-Anatomical Center No. 24 dated June 13, 2023. *The social effectiveness of the scientific innovation is as*

follows: APRI, a non-invasive method for diagnosing liver cirrhosis widely used in clinical practice, has low specificity and sensitivity (40-50%), the simplified method proposed by the author for predicting the degree of fibrosis has high sensitivity and specificity (92-98%). According to the proposed method (HA content/urea content in blood serum), if this indicator is ≥ 20 , we can talk about the absence of fibrosis (F0), within 20-30 – fibrosis of the first degree (F1), 31-110 – fibrosis of the second degree (F2), with a value of 111-200 - fibrosis of the third degree (F3) and more than $200 \leq$ - fibrosis of the fourth degree (F4), i.e. cirrhosis of the liver. By determining this indicator, one can judge the progression of liver fibrosis. This will make it possible to predict the stages of fibrosis, its progression, carry out timely treatment and preventive measures and improve the quality of life of patients. *The economic efficiency of a scientific innovation:* the cost of a one-time determination of the widely used APRI method for diagnosing the stages of liver fibrosis is 80,000 UZS (determination of AST activity on average 50,000 UZS and counting the number of platelets 30,000 UZS). With the proposed simplified method, the cost of determining the content of hyaluronic acid in blood serum is 240,000 UZS and urea is 30,000 UZS, the total cost is 270,000 UZS. Despite the fact that the standard method is cheaper, the sensitivity of the method in assessing the degree of fibrosis is very low (40-50%). This requires further research. The specificity of the proposed method is high (92-98%) and does not require additional research, thereby reducing additional costs, and allows predicting early diagnosis of the degree of liver fibrosis. *Conclusion:* despite the fact that the standard APRI method for early prediction of the stages of liver fibrosis is cost-effective, the specificity, sensitivity and diagnostic efficiency are low, the determination methods used are not specific to the liver, they are also typical for other organs, while in the proposed method the determined indicators are specific to the liver and its fibrosis, which allows for early prediction of the stages of liver fibrosis, timely implementation of appropriate treatment, prevention of disease progression, lengthening the patient's life expectancy, reducing the incidence of disability and improving the patient's quality of life;

the fourth scientific innovation: evidence that in slowing down the process of liver fibrosis, new local drugs are manifested by a decrease in the amount of components of the intercellular matrix in the blood serum, fibrosis indicators and, to a certain extent, restoration of the liver structure, introduced into practice by order of the Tashkent Pediatric Medical Institute No. 252 dated June 19, 2023, as well as the Republican Pathological-Anatomical Center No. 24 dated June 13, 2023. *The social effectiveness of the scientific innovation is as follows:* drugs Hepames and Impel are the main drugs for the treatment of liver fibrosis/cirrhosis, have a hepatoprotective and cytoprotective mechanism of action, help reduce the content of highly toxic ammonia that is constantly formed in the body, improve energy metabolism in hepatocytes, increase the activity of ATPases in the cell, stabilize liver cell membranes, reduce the severity of necrotic processes and slow down liver fibrosis. *The economic efficiency of the scientific innovation:* The drugs Gepames and Impel, created in the Republic, used to slow down the processes of liver fibrosis at a cost significantly lower (the cost of Gepames is 168,000 UZS, Impel is 105,000 UZS) than the cost of the drug Hepa-merz produced in Germany (379,000 UZS) and

are its analogues. The composition of the drugs used by the author does not differ from the foreign analogue, and Impel additionally includes a cytoprotector. The used local drug Hepames is cheaper than the imported analog Hepa-merz (Germany) by 211,000 UZS ($379,000 \text{ UZS} - 168,000 \text{ UZS} = 211,000 \text{ UZS}$), and Impel - by 274,000 UZS ($379,000 \text{ UZS} - 105,000 \text{ UZS} = 274,000 \text{ UZS}$), which leads to a reduction in economic costs for treatment. *Conclusion:* the local antihyperammonemic drugs used, reducing the high level of ammonia in the blood serum, prevent its toxic effect on the brain, reduce the severe manifestations of encephalopathy, improve the quality of life of patients and reduce the manifestations of encephalopathy, significantly reduce the economic costs of treatment.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion and a list references. The volume of the dissertation is 110 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Иноятова Ф.Х, Хайитов М.С. Непрямые и прямые маркеры фиброзирования печени //Вестник ТМА. -2021. -№2. - С. 24-33 (14.00.00; №13).
2. Feruza Kh. Inoyatova, Maksud S. Khayitov, Rajab I. Isroilov. Modeling of liver fibrosis in small laboratory animals //Central Asian Journal of Medicine. -2022. -Issue 2. -P. 5-14. (14.00.00; №283/7.1).
3. Khayitov M.S, Inoyatova Feruza, Muypdinov Otabek. Diagnostic Significance of Determination of Intercellular Matrix Components in the Evaluation of Liver Fibrosis Stage in Animals with Experimental Cirrhosis //American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2023. – №.13 (3). -P. 265-270. (14.00.00; №2).
4. Хайитов М.С. Сравнительная оценка эффективности гепатопротекторов в замедлении фибротических процессов в печени на модели фиброз/цирроз //Новый день в медицине. -2023. -№.12(62). -С. 207-215. (14.00.00; №22).

II бўлим (II часть; II part)

5. Максуд Хайитов, Феруза Иноятова, Ахроржон Хужабеков. Роль медиаторов воспаления в фиброзировании печени, совершенствование диагностики //O‘zbekiston milliy universiteti xabarları. -2023. -№. 3/1. -С. 62-65
6. Хайитов М.С, Иноятова Ф.Х., Исраилов Р.И Морфологические изменения в печени животных при экспериментальном циррозе// Вестник ТМА. – 2022, Выпуск посвящается 100-летию Ташкентской медицинской академии. - С.332-335.
7. Хайитов М.С, Омонов А.А. Роль коллагена IV типа в развитии фиброза печени при хроническом токсическом гепатитом // Europe, science and we Evropa Praha, Czech Republic July. - 2020.
8. Хайитов М.С. Морфологические изменения в печени животных при экспериментальном циррозе // Материалы X Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века», III Том, Нұр-сұлтан. – 2022, февраль. – С. 30-34.
9. Хайитов М.С. Значени определение содержание гиалуроновой кислоты в развитии фиброза печени при хроническом токсическом гепатите // «Химия: вчера, сегодня, завтра» международная научно-практическая конференция. - Ташкент, 21 декабрь 2021. – С. 89-91.
10. Tursunboyev M.O., Zafarov M.Q., Zikirullayev, Hayitov M.S. Jigar sirrozida fibrozlanishni erta tashxislashda Chayld-Pyu usulini amaliyotga tatbiq etish // Проблемы биофизики и биохимии. – 2020. - 22 мая 2020 года. – С. 19.
11. Hayitov M.S., Inoyatova F.X. Eksperimental hayvonlarda jigar sirrozi modellari // Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги. – 2023. - № DGU 25083, 27.05.2023.

12. Nayitov M.S., Вахриев I.I., Inoyatova F.X. Жигар фибрози шаклланишининг ҳужайравий молекуляр механизмлари // Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги. – 2023. - № DGU 26028.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 04.04.2024 года
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «Times New Roman» Заказ № 3873-2024. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru