

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК: 615.361.4-616.003-092

СУЛТАНОВА Умида Абдусаматовна

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ
И КОРРЕКЦИЯ ИХ СУКЦИНАСОЛОМ**

14.00.29 – гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2010

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: заслуженный деятель науки РУз,
доктор медицинских наук, профессор
КАРИМОВ Хамид Якубович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
ФАРМАНКУЛОВ Хамид Касымович
доктор биологических наук, профессор
ХОДЖИМЕТОВ Абдугафур Ахатович

Ведущая организация: Гематологический научный центр РАМН

Защита состоится «__» _____ 2010 г. в ____ час на заседании
Объединенного специализированного совета Д 087.09.02 при Ташкентской
медицинской академии по адресу: 100109, Ташкент, ул Фароби, 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской меди-
цинской академии.

Автореферат разослан «__» _____ 2010 г.

Ученый секретарь Объединенного
специализированного совета, доктор
биологических наук, профессор

Н.М. ЮЛДАШЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. Апластическая анемия (АА) – заболевание, характеризующееся глубокой панцитопенией и недостаточностью костномозгового кроветворения, обусловленной развитием аплазии костного мозга [Воробьев А.И., 2005]. Глубокая анемия, прогрессирующий геморрагический синдром, тяжелые инфекционные осложнения являются причиной смерти больных АА, особенно при тяжелой форме, частота которой составляет 30-45% [Смирнова Е.А. и соавт., 2002]. Патоморфологической основой АА является резкое сокращение активного кроветворного костного мозга и замещение его жировой тканью. Частота заболевания 5-10 случаев на 1 млн. жителей в год. Выявлено возникновение АА от местности (чаще отмечается на Востоке) и возраста (чаще встречается в 2-10 и в 25 лет) [Абдулкадиров К.М., 2004].

Этиология приобретенной АА все еще остается предметом дискуссии. В последние годы обсуждается роль различных вирусов, доказана их способность поражать клетки-предшественники кроветворной системы и индуцировать их иммуноопосредованное разрушение. В списке постоянно обсуждаемых вирусных агентов неизменно остаются гепатотропные вирусы. Согласно публикациям, в Западных странах у 2-5% пациентов аплазии предшествует гепатит, а на Востоке – у 24%. Интервал развития аплазии между началом клинических проявлений гепатита и развитием АА составляет в среднем 9 недель (от 1,5 до 3 мес.) [Богачева Н.Ю. и соавт., 1999; Михайлова Е.А. и соавт., 1999; Новичкова Г.А. и соавт., 2006; Brown K.E. et al., 2002; Andreana A. et al., 2004; Honkaniemi E. et al., 2007]. Выживаемость при сочетании этих заболеваний очень низкая, более 90% пациентов умирают в первый год после установления диагноза. При постгепатитной АА тяжелой формы медиана выживаемости составляет 6 мес., а 5-летняя выживаемость при трансплантации костного мозга повышается на 40-80%. Несмотря на широкий интерес исследователей к этой проблеме, механизм развития и алгоритм лечения постгепатитной АА еще окончательно не выявлены. С другой стороны, у больных АА довольно часто может развиваться гепатит вследствие многократной трансфузии эритроцитов и тромбоцитов [Куликова О.В. и соавт., 2002].

Степень изученности проблемы. Патогенез приобретенных АА характеризуется мультифакториальными патофизиологическими механизмами. На возможность генетической предрасположенности к АА указывает высокая частота выявляемых при данной патологии антигенов II класса системы DR-2 и DPw3. Считается, что в основе развития большинства случаев АА лежит опосредованное аутореактивными Т-лимфоцитами подавление кроветворения [Ольшанская Ю.В., и соавт., 2006; Honkaniemi E et al., 2007]. Подтверждением этому является развитие ремиссии заболевания у 40-80% больных при применении современных программ иммуносупрессивной терапии антилимфоцитарным глобулином [Михайлова Е.А., 2001; Савченко В.Г.,

2002]. Ведущим патологическим звеном неэффективности гемопоэза при АА является повышенный апоптоз клеток костного мозга, особенно молодых клеток гранулоцитарного и эритроидного ростков [Соколинский Б.З., 1999; Шишина Р.Н., 2000; Богачева Н.Ю. и соавт. 2003]. Это, зачастую, вызывает развитие референтности к трансфузиям концентратов тромбоцитов [Куликова О.В. и соавт., 2002].

В последние годы все более, подтверждается гипотеза о главенствующей роли энергетического дефицита в развитии аплазии. Вследствие дисметаболических нарушений в организме накапливаются недоокисленные продукты обмена вещества, развивается эндогенная интоксикация (ЭИ). ЭИ рассматривают важным критерием тяжести состояния больных и необходимости назначения различных видов детоксикационной терапии [Дементьева И.И., 2003]. Лабораторная диагностика ЭИ основана на определении токсемии и выхода в плазму крови из локального очага поражения токсинов, вызывающих генерализацию патологического процесса. Достаточно универсальным показателем ЭИ является содержание молекул средней массы (МСМ), образующихся в процессе протеолиза в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов [Гаврилов В.Б. и соавт., 1999].

В научно-исследовательском институте гематологии и переливание крови (НИИ ГиПК) на основе солей янтарной кислоты создан гемокорректор «Сукцинасол». Он эффективно нормализует энергетический обмен при различных видах кровопотери, шока и интоксикациях (патент РУз № 4106). Включение в состав кровезаменителя янтарной кислоты улучшило гемодинамики и гомеостаз при различных интоксикациях.

Однако особенности нарушения функционально-метаболических параметров печени при экспериментальной АА и влияние на эти показатели Сукцинасола в качестве дезинтоксикационного средства не исследовались.

Связь диссертации с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с планами НИР НИИ Г и ПК РУз на основе фундаментального гранта (2006-2009 гг.).

Цель работы. Выяснить особенности нарушений функционально-метаболических параметров печени и развития эндотоксемии при апластической анемии и коррекция их новым дезинтоксикационным средством «Сукцинасол».

Задачи исследования:

1. Изучить функционально-метаболические показатели печени в динамике развития экспериментальной апластической анемии и после применения Сукцинасола.

2. Определить состояние процессов перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты (АОЗ) в печени и крови в динамике развития экспериментальной апластической анемии и после введения гемокорректора.

3. Оценить влияние Сукцинасола на ликвидацию эндогенной интоксикации при развитии экспериментальной апластической анемии.

4. Выяснить особенности нарушений функционально-метаболических параметров печени у больных апластической анемией.

Объект и предмет исследования. 42 кролика породы Шиншилла, 45 больных апластической анемией без и с поражением печени, аплазия костного мозга, поражение печени, дезинтоксикационный препарат «Сорбилакт», гемокорректор «Сукцинасол», периферическая кровь, костный мозг, гомогенат печени.

Методы исследования. Цитологические, биохимические, статистические.

Основные положения, выносимые в защиту

1. Хроническая бензольная интоксикация кроликов вызывает аплазию костного мозга, выраженность которой зависит от длительности отравления. При формировании аплазии костного мозга нарушаются структурно-функциональные параметры печени, активизируются процессы ПОЛ и снижается активность ферментов АОЗ в периферической крови и печени. Замедляется биотрансформация ксенобиотиков печенью, что способствует накоплению молекул средней массы (МСМ) в периферической крови.

2. Дезинтоксикационная терапия экспериментальной аплазии костного мозга у кроликов несколько снижает показатели холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, более выражено - явления цитолиза, мезенхимального воспаления. Уменьшается дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ в крови и в печени. Отмечается некоторое восстановление фармакометаболизирующей функции печени, что проявляется снижением продолжительности гексеналового сна и содержания МСМ.

3. У больных АА, наряду с выраженными нарушениями гематологических показателей, существенно усиливаются цитолиз, холестаз, мезенхимальное воспаление и печеночно-клеточная недостаточность. Эти процессы замедляют детоксикацию эндотоксинов и соответственно, вызывают накопление МСМ в циркулирующей крови, особенно резко, если у больного поражена печень.

Научная новизна. Впервые на модели аплазии костного мозга выяснены молекулярные механизмы поражения печени. В основе их лежит активизация свободнорадикальных процессов на фоне резкого ингибирования ферментов АОЗ. Выраженность этих нарушений соответствует функциональному состоянию периферической крови и костного мозга. Интенсификация ПОЛ в биомембранах нарушает процессы биотрансформации ксенобиотиков и определяет выраженность эндогенной интоксикации, которая усугубляется при наличии поражения печени. Развитие эндогенной интоксикации создает порочный круг, взаимообусловленных изменений клеток костного мозга и печени, что утяжеляет течение основной патологии.

Гемокорректоры «Сорбилакт» и «Сукцинасол» в эксперименте умень-

шают выраженность нарушений функций печени, но не влияют на гематологические показатели периферической крови и костного мозга. Активизируя монооксигеназную систему печени, они, тем самым, снижают выраженность интоксикации.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Работа в основном имеет фундаментальный характер и раскрывает патогенетические механизмы развития печеночной недостаточности в эксперименте и клинике. Существенное изменение структурно-функциональных параметров печени диктует необходимость применения гепатопротекторов и дезинтоксикационной терапии, снижающие степень эндогенной интоксикации. Сукцинасол более перспективен, чем широко используемый сорбилакт: более экономичен, не вызывает побочных эффектов. Полученные результаты использованы при составлении отчета Фармкомитету РУз о применении сукцинасола в качестве дезинтоксикационного препарата.

Реализация результатов. Основные положения диссертационной работы используются при моделировании апластической анемии у экспериментальных животных.

Апробация работы. Материалы диссертации представлены на научно-практических конференциях: «Дни молодых ученых» (Ташкент, 2006, 2008), «Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии» (Андижан, 2007). «Современная диагностика, лечение заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии» (Ташкент, 2008). На II съезде гематологов и трансфузиологов «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» (Ташкент, 2009)

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 10 работ: 3 журнальных статей, 6 тезисов и 1 методическая рекомендация.

Объем и структура диссертации. Диссертация, изложенная на 124 страницах компьютерного текста; состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования», результатов собственных исследований, обсуждения и выводов. Иллюстрирована 18 рисунками и 18 таблицами. Библиографический указатель содержит 166 отечественных и зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Первая глава (обзор литературы) содержит анализ публикаций об этиологических факторах развития аплазии костного мозга, регуляции костномозгового кроветворения и ее нарушениях при аплазии костного мозга, некоторых вопросах поражения печени и развития эндотоксемии при апластической анемии и применении препаратов янтарной кислоты в медицине.

Во **второй главе** описаны материал и методы экспериментального и клинического исследования. Опыты проводили на 42 кроликах с массой 4000 г породы Шиншилла, содержащихся на обычном лабораторном рационе.

Модель аплазии костного мозга воспроизводили ежедневным введением бензола в виде раствора в персиковом масле по 1 мл /кг подкожно в течение 60 дней. Развитие аплазии в основном наблюдалось на 60-е сутки у всех животных. Летальность составила 14,3% (6 кроликов погибли в ранние сроки).

О развитии аплазии судили по данным гемограммы, миелограммы. Поле морфологического подтверждения развития аплазии 36 оставшихся кроликов поровну разделили на 3 группы 1-я (контроль) - вводили физиологический раствор в терапевтических дозах; 2-я (сравнения)- кроликам вводили сорбилакт в дозе 25 мл/кг; 3-я (основная) - кроликам вводили сукцинасол в той же дозе. Препараты вводили внутривенно медленно ежедневно в течение 7 дней. В процессе фармакотерапии гибели животных не наблюдалось. В качестве нормативных величин использовали показатели 8 интактных кроликов до начала эксперимента.

Исследования проводили через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 суток введения бензола, а также через 24 часа после окончания интоксикации. Изучали состояние периферической крови, костного мозга и сыворотки крови, в которой определяли показатели синдрома цитолиза (активность АлАТ и АсАТ), холестаза (содержание холестерина и активность щелочной фосфатазы), мезенхимального воспаления (тимоловая проба, глобулины), печеночно-клеточной недостаточности (содержание альбуминов, ПТИ), содержание МСМ [Н.И. Габриэлян и соавт., 1984], продуктов ПОЛ (содержание диеновых кетонов и конъюгатов – по методу В.Б. Гаврилова и соавт., 1984 и уровня МДА – по методу Л.И. Андреевой и соавт., 1988) и активность ферментов АОЗ (СОД – по методу В.Г. Мхитарян и соавт., 1978; Глутатион - пероксидазу (ГПО) и Глутатион-редуктазу (ГР) – по методу Макаренко Б.В. 1988; каталаза – по методу М.А. Коралюк и соавт., 1988). К заключительному сроку проводили тест на гексеналовый сон и через 24 часа животных декапитировали. В печени исследовали продукты ПОЛ и активность ферментов АОЗ, изучали морфологию печени и костного мозга.

В 2006–2007 гг проведено обследование и динамическое наблюдение 45 больных АА (19 женщин и 26 мужчин) в возрасте 16-40 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Давность заболевания – 3-26 мес. Диагноз АА устанавливали на основании следующих критериев: трехростковая цитопения, анемия, грануло- и тромбоцитопения и относительный лимфоцитоз в анализах периферической крови и аплазии костного мозга с преобладанием жирового костного мозга над деятельным в биоптате подвздошной кости и миелограмме. Тяжесть заболевания оценивали по количеству гранулоцитов и тромбоцитов в периферической крови. При гранулоцитопении менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопении менее $20,0 \times 10^9/\text{л}$, в сочетании с аплазией костного мозга по данным биоптатов; при этом клеточность костного мозга не более 30% диагностировали тяжелая апластическая анемия (ТАА). При гранулоцитопении более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитопении более $20,0 \times 10^9/\text{л}$, диагностировали нетяжелую апластическую анемию (НАА).

Обследованные больные были разделены на 2 репрезентативные группы: 1-я – 21 больной без поражения печени, 2-я – 24 больных поражением печени. Все пациенты получали заместительную терапию донорскими эритроцитами, тромбоцитами и свежезамороженной плазмой (СЗП), иммунокорригирующие препараты (сандиммун), кортикостероиды и антибактериальное лечение. Исследование проводили при поступлении и в динамике. По показаниям больным проводили: общеклиническое и лабораторное биохимические и гематологическое исследование, оценивали функциональное состояние печени. Всем больным выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости: При этом оценивались размеры органов и состояние паренхимы (печень, поджелудочная железа, желчный пузырь селезенка). У больных натошак из локтевой вены брали 5 мл крови, выделяли сыворотку. В ней определяли показатели цитолитического, холестатического синдромов, печеночно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления, а также уровень МСМ, диеновых кетонов и конъюгатов, МДА. В гемолизате эритроцитов определяли активность СОД, ГПО, ГР и каталазы. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью пакета прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4.

В третьей главе представлены результаты исследования хронической бензольной интоксикации на показатели гемопоэза и структурно-функциональные параметры печени кроликов.

Установлено прогрессивное снижения содержания эритроцитов - на 10,1; 21,6; 32,8; 46,2; 55,2 и 76,7%, соответственно, через 10; 20; 30; 40; 50 и 60 суток эксперимента, и гемоглобина - на 10,1; 21,4; 32,7; 45,5; 50,7 и 67% от исходного. Это подтверждалось некоторой активизацией созревания клеток эритроидного ряда костного мозга в ранние сроки и их подавлением в последующем (снижение уровня эритробластов, пронормобластов и базофильных нормоцитов на 60; 75,6 и 91,2% к концу эксперимента). Содержание тромбоцитов снижалось более чем в 2 раза к концу эксперимента. Это подтверждается уменьшением мегакариоцитарных клеток в мазках костного мозга на 12,5; 17; 34; 47,5 и 60%, соответственно, через 10-50 суток и полным их исчезновением к концу опыта. Полученные результаты свидетельствуют о подавлении эритроидного и тромбоцитарного ростков в костном мозге экспериментальных животных. Прогрессивно снижался и пул лейкоцитов, особенно палочкоядерных нейтрофилов - на 32,6; 64,8; 74,2; 82,3; 84 и 89,4% от нормы, соответственно исследуемым срокам. Это указывает на подавление также и миелоидного ростка, что подтвердилось уменьшением уровня промиелоцитов, миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных, базофилов, эозинофилов и моноцитов. Кроме того гистологическое исследование трепанобиоптатов животных показало вблизи костных балок нежные фиброретикулярные волокна и ретикулярные клетки, скопление лимфатических и плазматических клеток, опустошение костномозгового пространства с преобладанием жировой ткани. Около элементов стромы выявля-

лись единичные клетки гемопоэза, клетки гранулоцитопоэза, элементы эритропоэза.

Уровень лимфоидных и плазматических клеток у животных прогрессивно возрастал на 54; 105; 122; 137; 140 и 145% соответственно срокам. Видимо, при экспериментальной аплазии костного мозга, вызванной цитотоксическими препаратами, развиваются воспалительные процессы, из-за активизации клеточного и гуморального ответов (что подтверждается повышением СОЭ). В клетках костного мозга увеличивается число активизированных Т-лимфоцитов – супрессоров и киллеров, обладающих цитотоксическим действием на гемопоэз. На этом фоне повышается выработка гуморальных факторов (лимфокинов), стимулирующих лимфопоэз. Это предположение доказывает выявленное нами параллельное увеличение содержания лимфоцитов и плазматических клеток, как периферической крови, так и в клетках костного мозга.

Таким образом, выбранная модель аплазии костного мозга оказалось адекватной клинике АА и может быть использована для изучения механизма развития полиорганной недостаточности и выбора методов коррекции нарушенного обмена веществ.

При аплазии костного мозга может развиваться токсический гепатит. Для выяснения этого мы изучали основные биохимические показатели синдромов цитолиза, холестаза, мезенхимального воспаления и печеночно-клеточной недостаточности. Была установлена повышения активности АлАТ и АсАТ выраженность, которой зависела от длительности интоксикации бензолом. На наш взгляд, наблюдаемая гиперферментемия у животных в ранние сроки исследования может быть связана с токсическим действием самого бензола на печень, а прогрессивное увеличение этих показателей в последующие сроки – с воздействием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ и гипоксией, вследствие уменьшения красного кровяного ростка клеток.

Действительно, при длительном введении бензола в паренхиме печени морфологически мы наблюдали дистрофические изменения - мелко или крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, которая нередко сопровождалась появлением централобулярных очагов липогенного некроза, скоплением в цитоплазме пигмента липофусцина, вакуолизацией кариоплазмы ядер за счет скопления гликогена. Развивалась перипортальная лимфоидная инфильтрация с примесью макрофагов, эозинофилов, с формированием неспецифической гранулемы. Причем макрофаги в цитоплазме содержали липидогенные пигменты, в клетках Купфера откладывается гемосидерин.

Иногда в составе лимфоидной инфильтрации появлялись пучки соединительной ткани; в междольковых желчных протоках часто отмечался холестаз.

Недостаточное кровоснабжение органов и тканей, видимо, активизиру-

ет процессы анаэробного гликолиза в клетках, способствует накоплению кислых метаболитов, что приводит к выбросу ионов кальция, разрушению лизосом и выбросу лизосомальных ферментов в цитоплазму, обуславливая гибель клеток. Причем, поражается не, только печень, но и другие органы и системы (почки, легкие, сердца и др.). Развивающаяся гипоксия активизирует свободнорадикальные процессы. На протяжении всего эксперимента постоянно повышался уровень диеновых конъюгатов, диеновых кетонов и МДА в плазме крови в 1,45; 1,1 и 1,15 раза – на 10 сутки; в 1,8; 1,35 и 1,3 раза – на 20-е сутки; в 2; 1,5 и 1,5 раза – на 30-е сутки; в 3,1; 1,7 и 1,9 раза – на 40-е сутки; в 4,3; 2,1 и 2,1 раза – на 50-е сутки; в 5; 2,6 и 2,7 раза – на 60 сутки. Это указывало на системные повреждения цитомембран различных органов и ткани. Действительно, исследования показали интенсификация ПОЛ и ткани печени: достоверное повышение уровня диеновых конъюгатов, диеновых кетонов и МДА в 5,2; 5 и 7,3 раза, соответственно.

Можно предположить, что одним из механизмов вовлечения в патологический процесс печени является изменение ее микрогемодинамики- дисциркуляторные расстройства, плазмарагия и сужением сосудов [Каюмов А.А., 2008]. При этом нарушались реологические свойства крови: повышалась ее вязкость и снижалась скорость. Перечисленные факты могут способствовать развитию тканевой гипоксии и повреждению клеточных мембран, что и проявляется в наших исследованиях увеличением продуктов ПОЛ и активизацией ферментов АлАТ и АсАТ.

Следует отметить, что одним из проявлений поражения печени является холестатический синдром. Его развитие может быть связано с нарушением обмена холестерина или с развитием воспалительным процессом в желчном пузыре. Основными показателями холестатического синдрома являются высокие значения холестерина, щелочной фосфатазы, билирубина. У кроликов в динамике бензольной интоксикации эти показатели постоянно увеличивались, но неодинаково. Уровень холестерина значительно превышал норму лишь на 50-е и 60-е сутки – в 2 и 2,2 раза щелочной фосфатазы – резко активизировался с первых суток эксперимента: был выше в 2,5; 4,7; 5,8; 6,6 и 7,3 раза.

Щелочная фосфатаза в основном локализована в эпителиях желчных протоков поэтому, можно предположить, что цитолиз клеток будет стимулировать активность фермента, т.е. механизм развития холестаза в большей степени связан с наличием воспаления и застоя желчи. Это же подтверждается высокими значениями общего и непрямого билирубина в сыворотке крови, а также появление прямого билирубина ($6,71 \pm 0,65$; $9,2 \pm 0,45$ и $10,0 \pm 0,1$ ммоль/л на 40-; 50- и 60-е сутки эксперимента). Было показано развитие внутривнутрипеченочного холестаза, кумуляция желчи в гепатоцитах при применении некоторых лекарственных препаратов у гематологических больных. По мнению исследователей, в результате массивной длительной терапии иммуносупрессивными препаратами, гормонотерапией и гемотрансфузией у больных АА

нарушаются органы не только гепатопанкреатобилиарной, но и мочевыделительной системы. Видимо, важную роль в повреждении гепатобилиарной системы играет и мезенхимальное воспаление, вызывающие повышение эктогенности печени и желчных протоков. На это указывают высокие значения тимоловой пробы и уровня глобулинов, особенно на 40-60-е сутки - в 16 и 1,5 раза.

Повреждение в печени обуславливают риск развития печеночно-клеточной недостаточности у больных. Для подтверждения этого мы изучали содержание альбуминов, которое оказалось на 30% ниже нормы. Возможно, снижение связано с уменьшением площади шероховатого эндоплазматического ретикулума, ответственного за синтез белков, а также площади гладкой эндоплазматической сети, ответственной за процессы гидроксирования и детоксикации ксенобиотиков.

О том, что в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы, мы установили по высоким значениям мочевины и креатинина, которые к концу эксперимента превышали норму более чем в 2 раза. Нарушения органов детоксикации вызывают накопление токсичных метаболитов, циркулирующих в крови, и затем - развитие эндотоксемии. Изучение состояния детоксицирующей функции печени животных по продолжительности гексеналового сна показало ее увеличение до $135,12 \pm 0,95$ мин. (норма - $26,8 \pm 0,38$ мин.), т.е. в 5 раза. Известно, что метаболизм гексенала осуществляет цитохром Р-450-зависимая монооксигеназная система печени, высокая активность которой укорачивает продолжительность гексеналового сна, снижение активности – удлиняет. Мы предположили, что вследствие Р-450-зависимой монооксигеназной системы будет замедляться биотрансформация лекарств и эндогенных метаболитов. И действительно, уровень МСМ у затравленных животных резко возрастал от нормы – в 1,4; 1,6; 1,9; 2; и 2,2 раза, соответственно срокам исследования. Видимо, у животных с аплазией костного мозга развивается стадия субкомпенсации эндотоксинемии, когда скорость выведения существенно ниже скорости образования. В наших экспериментах это проявлялось замедлением фармакометаболизирующей функции печени и экскреторной функции почек.

Мы считаем, что замедление процессов биотрансформации ксенобиотиков может также быть обусловлено интенсификацией ПОЛ в ткани печени. Этот вывод мы сделали на том основании, что содержание диеновых кетон, диеновых конъюгатов и МДА в гомогенате печени кроликов на 60 сутки эксперимента в 5,3; 5 и 7,3 раза превосходило норму. Причиной этого мы считаем снижение активности СОД, ГПО и каталазы на 74; 83,8 и 77,2%, соответственно относительно интактных животных. Следует отметить низкую, активность АОЗ и в эритроцитах крови: снижение СОД – на 25,8; 32,6; 32,1 и 51%, каталазы – на 69; 72; 82,6 и 89,2%, ГПО – на 29; 38,7; 54 и 58,8% соответственно, 30-60-ым дням исследования.

Следовательно, дисбаланс системе ПОЛ/АОЗ характерен не только для

ткани печени, но и других тканей, в частности эритроцитов. Это свидетельствует о системном поражении биомембран. Есть мнение [99], что основным источником большого количества радикальных продуктов является лимфоцит, который богат такими эндогенными факторами, как иммунные комплексы, компоненты комплемента, агрегированные белки. Они могут служить причиной прогрессирования апластической анемии. Состав образующихся активных форм кислорода у больных АА отличается от нормального: преобладают продукты разложения, перекиси водорода, в частности наиболее реакционно-способные гидроксильные или криптогидроксильные радикалы. Это диктует необходимость проведения дезинтоксикационной терапии.

В четвертой главе представлены результаты изучения эффективности дезинтоксикационной терапии сорбилактом и сукциносом (синтезированы сотрудниками НИИ ГиПК) у животных. После лечения мы установили снижение явлений цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и печеночно-клеточной недостаточности, что, на наш взгляд, обусловлено вымыванием МСМ из циркулирующей крови (табл. 1). Сукциносол и сорбилакт активизировали печень продолжительность гексеналового сна сократились на 64,5 и 52%, соответственно (рис. 1) и, вследствие этого содержание МСМ снизилось на 43,7 и 38,6% (рис. 2).

Таблица 1

Влияние дезинтоксикационной терапии на функционально-метаболические параметры печени кроликов с аплазией костного мозга

Показатели	норма	1-я группа (контроль)	2-я группа (сравнения)	3-я группа (основная)
Общий белок, г/л	81,5±0,38	41,1±0,41*	60,1±0,48*, ^а	65,1±0,71*, ^а
Альбумин, %	55,1±0,54	30,6±3,27*	38,9±3,27*, ^а	43,9±2,30*, ^а
Глобулин, %	44,9±0,54	69,4±3,25*	61,1±3,25*	56,1±2,31*, ^а
ПТИ, %	0,89±0,02	0,74±0,15*	0,83±0,03 ^а	0,86±0,02 ^а
АлАТ, ммоль/л.час	0,35±0,02	4,40±0,66*	0,65±0,25 ^а	0,45±0,01*, ^{а,б}
АсАТ, ммоль/л.час	0,25±0,01	3,10±0,29*	0,45±0,09*, ^а	0,35±0,02*, ^{а,б}
Холестерин, ммоль/л	4,4±0,27	9,9±0,18*	5,6±0,18*, ^а	5,1±0,14*, ^а
Щелочная фосфатаза, усл.ед.	1,4±0,88	10,3±0,31*	5,7±0,18*, ^а	5,1±0,14*, ^а
Общий билирубин, ммоль/л	12,1±0,36	33,3±3,74*	18,9±1,74*, ^а	16,3±0,49*, ^а
Непрямой билирубин, ммоль/л	12,1±0,36	20,3±3,12*	18,9±1,74*	16,3±0,89*, ^а
Тимоловая проба, усл.ед.	1,02±0,11	16,16±0,40*	4,35±0,25*, ^а	3,35±0,70*, ^а

Примечание. достоверное отличие ($P < 0,05$) по сравнению; * – с нормами, а – с контролем, б – с группой сравнения.

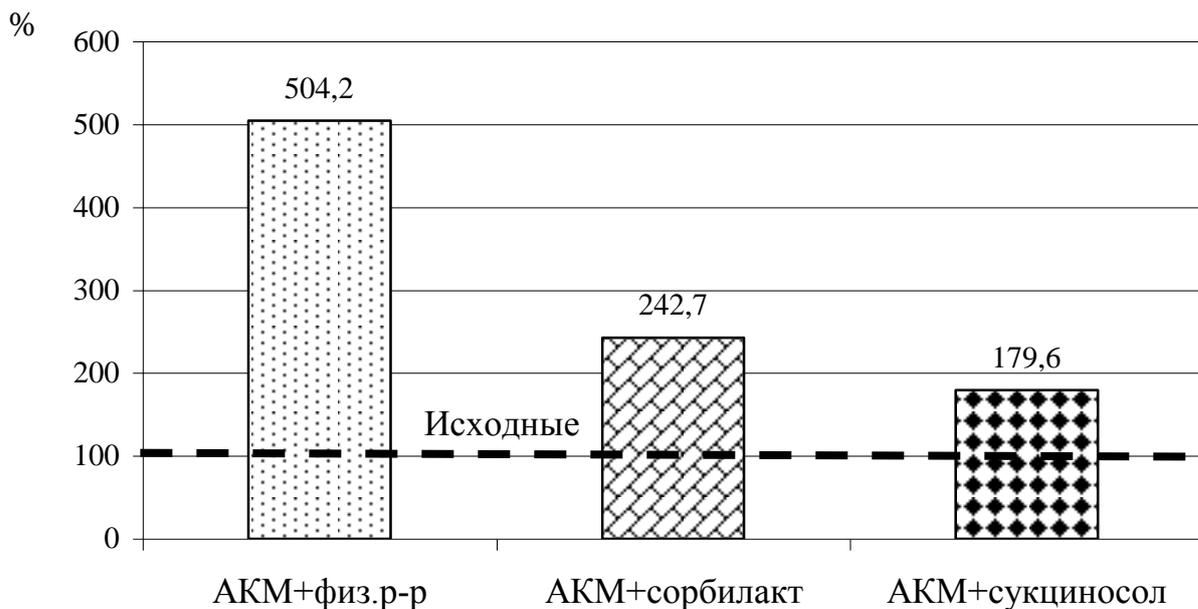


Рис. 1. Изменение продолжительности гексеналового сна кроликов с АКМ под воздействием дезинтоксикационной терапии, мин.

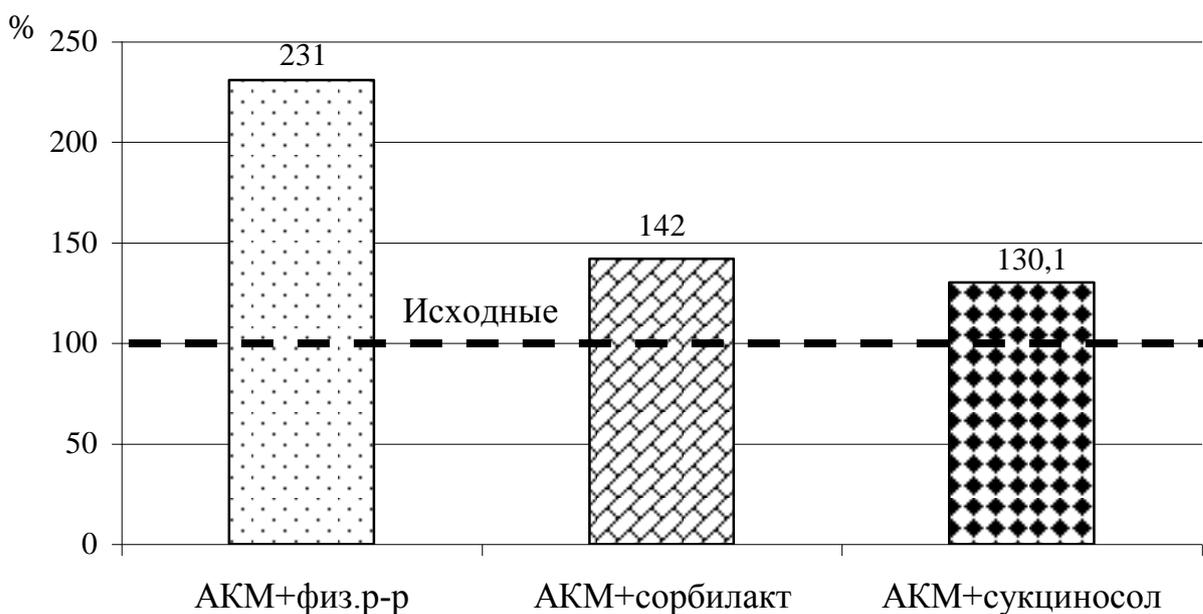


Рис. 2. Изменение содержания МСМ в сыворотке крови кроликов с АКМ под воздействием дезинтоксикационной терапии, усл.ед.

Уменьшение концентрации циркулирующих в крови токсинов способствовало снижению уровня МДА, диеновых конъюгатов и диеновых кетонов на 40,7; 59,2 и 37,3% (сорбилакт) и на 47,1; 66,2 и 46,3% (сукциносол) по сравнению с не леченной группой (табл. 2). Такая же динамика была отмечена

на и при исследовании гомогената печени: при применении сорбилакта уровень МДА, диеновых конъюгатов и диеновых кетонов снизился на 46,1; 59,5 и 58%, сукциносола – на 55,1; 67,7 и 61,6%. Положительно повлияла дезинтоксикационная терапия и на активизацию ферментных систем АОЗ как на системном, так и на локальном уровнях. Так, содержание СОД, ГПО и каталазы в эритроцитах крови увеличилось от показателя 1-ой группы на 25; 42 и 133% (сорбилакт), и на 51; 63,7 и 183,6% (сукциносол). В гомогенате печени активность СОД возросла на 41,9 и 82%, ГПО – на 153 и 196%, каталазы – на 121 и 168%, соответственно, после сорбилакта или сукциносола. Однако, несмотря на такое положительное действие препаратов, дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ все еще сохранялся.

Таблица 2

Влияние дезинтоксикационной терапии на показатели липопероксидации в плазме крови кроликов с аплазией костного мозга

Группа	Диеновые кетоны, отн.ед/мл	Диеновые конъюгаты, отн.ед/мл	МДА, нмоль/мл
Норма	1,11±0,03	0,171±0,011	2,56±0,01
1-я (контроль)	2,92±0,01 ^а	0,856±0,004 ^а	6,89±0,41 ^а
2-я (сорбилакт)	1,82±0,04 ^{а,б}	0,350±0,002 ^{а,б}	4,09±0,75 ^{а,б}
3-я (сукциносол)	1,56±0,01 ^{а,б,в}	0,296±0,004 ^{а,б,в}	3,65±0,39 ^{а,б,в}

Примечание: достоверное отличие ($P < 0,05$) по сравнению; а - с интактными значениями, б - с контрольными значениями, в - с значениями у групп получавший сорбилакт.

Оба препарата способствовали некоторому восстановлению структуры печени экспериментальных животных. После сорбилакта все еще сохранялись смешанная вакуольная и жировая паренхиматозная дистрофия, полнокровие центральных вен и синусоидов, отек перисинусоидального пространства и небольшая перипортальная инфильтрация. Сукциносол более выраженно восстанавливал структурно-функциональные компоненты гепатоцитов, хотя локальные очаги мелкокапельной жировой дистрофии в перипортальной зоне долек сохранялись.

Вместе с тем следует отметить, что используемые нами дезинтоксикационные препараты заметно не влияли на гемограммы и миелограммы экспериментальных животных; изучаемые показатели сохранялись в пределах значений контрольной группы кроликов.

Следовательно, дезинтоксикационная терапия естественными метаболитами организма более целесообразна для снижения выраженности эндогенной интоксикации, что диктует необходимость их широкого применения в клинической практике.

В пятой главе описаны результаты клинико-биохимических исследований больных АА. Сравнительный анализ картины периферической крови больных без поражения печени (1-я группа) и с ее поражением (2-я группа) показал выраженное изменение ее показателей.

У больных 2-ой группы уровень гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов был на 33,3; 51,5 и 82,7% ниже, чем в 1-ой. Содержание лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов было меньше на 27,9; 36 и 43,8%, а лимфоцитов на 14,8% выше. Следовательно, поражение печени значительно влияет на гемопоэз. Действительно, исследование миелограммы больных АА показало снижение содержание клеток миелопоэза, эритропоэза и тромбопоэза. Так, у больных 2-ой группы выявлено в 4 раза меньше миелоцитов, и метамиелоцитов, в 2 раза - зрелых нейтрофилов, чем в 1-ой группе: приблизительно в 2 раза меньше содержание пронормоцитов, базофильных, полихроматофильных и оксофильных нормоцитов. В тот же время в 1,5 раза возрастает уровень лимфоцитов и плазматических клеток, не выявляются мегакариоциты. Видимо, это обусловлено активизацией апоптоза костномозговых клеток под воздействием индукции таких цитокинов, как γ -интерферон, ФНО- α , ингибирующие гемопоэз и подавляющие образование гемопоэтических колоний. При поражении печени уровень этих цитокинов резко возрастает и этим, видимо, можно объяснить более резкое, угнетение пролиферации и дифференцировки костномозговых клеток и их апоптоз. У таких больных это подтверждается более высокими показателями лимфоцитов и плазматических клеток у больных 2-ой группы. Можно предположить, что активизация аутоиммунных процессов у больных с пораженной печенью к более выраженно повышает содержание лимфоидных клеток в периферической крови и костном мозге.

Мы установили значительные сдвиги в биохимических показателях крови больных АА (табл. 3). Так, активность АлАТ и АсАТ у больных 2-ой группы была более, чем в 2 раза, холестерина и щелочной фосфатазы – в 1,3 и 1,4 раза выше, чем у больных без поражения печени. Причем, у них же выявлялся в крови прямой билирубин, что, обычно характерно для гемолитических состояний и неэффективного эритропоэза из-за дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Можно предположить, что, с одной стороны, из-за поражения печени нарушается депонирование вышеперечисленных витаминов, с другой, усиление гемолиза эритроцитов также способствует появлению в сыворотке прямого билирубина. Доказательством этого является увеличение сывороточного железа в 1,4 и 2,4, соответственно, у больных 1-ой и 2-ой группы.

У больных 2-ой группы резко замедлялись синтетические процессы, что проявлялось снижением на 21,4; 11,2; 8,2 и 10 % содержания альбуминов, общего белка, ПТИ и фибринолитической активности по сравнению с показателями группы сравнения. Одновременно повысились значения тимоловой пробы, содержание глобулинов, фибриногена – в 1,6; 1,4; 1,8 раза, т.е. активи-

зировалась ретикулоэндотелиальная система вследствие воспалительного поражения печени. Видимо, наблюдаемые нарушения вызваны не только воспалительным процессом, но и токсическим действием использованных лекарственных препаратов. Так, показано [94], что длительное применение циклоспорина приводит к печеночно-почечной недостаточности, проявляющейся креатининемией и гиперферментемией. И мы наблюдали увеличение содержания креатинина в 1,6 раза по сравнению с показателями 1-ой группы.

Таблица 3

**Биохимические показатели плазмы крови больных
с апластической анемией**

Показатель	Контроль	1-я группа	2-я группа
Общий белок, г/л	72,81±4,53	67,52±2,29	60,02±1,02 ^{а,б}
Альбумин, %	50,05±0,54	43,12±2,11	33,83±1,81 ^{а,б}
ПТИ, %	93,22±4,08	86,24±1,08	79,22±2,04 ^{а,б}
Общий билирубин, ммоль/л	13,34±4,75	18,31±0,86 ^а	23,72±2,11 ^{а,б}
Прямой билирубин, ммоль/л	0±0	0±0	6,68±0,47 ^{а,б}
Непрямой билирубин, ммоль/л	13,34±4,75	18,31±0,86 ^а	17,04±2,13 ^а
Щелочная фосфатаза, усл.ед.	3,05±0,05	5,41±0,06 ^а	6,94±0,23 ^{а,б}
Холестерин, моль/л	4,44±0,21	5,62±0,11 ^а	7,91±1,69 ^{а,б}
АлАТ, ммоль/л	0,35±0,01	0,69±0,05 ^а	1,22±0,26 ^{а,б}
АсАТ, ммоль/л	0,25±0,01	0,45±0,08 ^а	1,10±0,16 ^{а,б}
Сывороточное железо, ммоль/л	16,50±1,15	24,05±1,35 ^а	30,91±4,25 ^{а,б}
Тимоловая проба, усл.ед.	1,12±0,71	4,33±0,18 ^а	6,94±1,68 ^{а,б}
Глобулины,	44,51±0,54	57,08±2,13 ^а	66,22±1,83 ^{а,б}
Фибриноген, г/л	2,44±0,22	3,66±0,11 ^а	6,66±1,33 ^{а,б}
Фибринолитическая активность, мин.	166,22 ±10,55	150,26±10,03	136,25±6,46 ^{а,б}
Мочевина, ммоль/л	5,58±0,51	5,56±0,18	5,53±0,17
Креатинин, ммоль/л	65,05±1,12	70,91±2,83	113,52±3,91 ^{а,б}

Примечание. достоверное отличие (P<0,05) по сравнению; а – с контролем, б – с 1-ой группой.

Одним из механизмов развития мембранопатии при АА может быть интенсификация ПОЛ. У наших больных содержание диеновых конъюгатов, диеновых кетонов и МДА достоверно превышало норму в 4,8; 1,6 и 2,1 раза у (1-я группа) сравнения, в 5,2; 2 и 2,5 раза (2-я группа) (рис. 3). Активность же ферментов СОД, ГПО и каталазы ингибировалась на 38,1; 38,7 и 51,9% и на 47,3; 47,5 и 59,4% - соответственно (рис. 4).

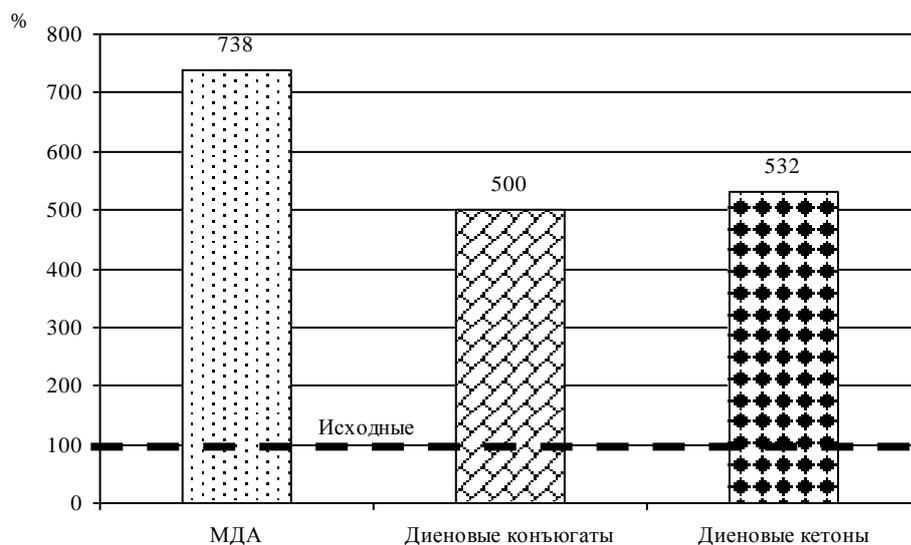


Рис. 3. Изменение показателей липопероксидации в эритроцитах крови больных с апластической анемией.

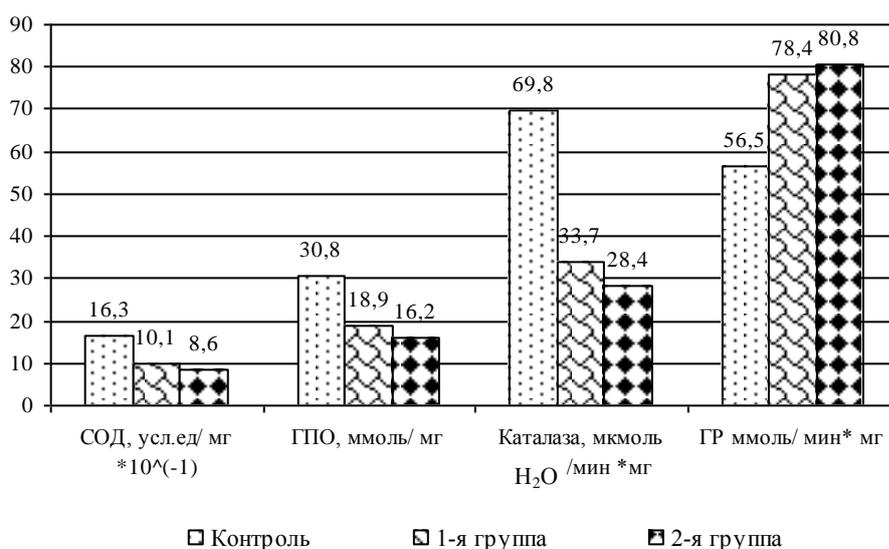


Рис. 4. Изменение показателей активности ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах крови больных с апластической анемией.

Выявленные нарушения вызывали резкий дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ, особенно у больных АА с поражением печени. Полученными результатами совпадали с высокими значениями АлАТ и АсАТ, билирубина и низкими показателями альбуминов в сыворотке крови больных. Видимо, более выраженная интенсификация ПОЛ у больных с поражением печени приводит к цитолизу, и далее -к вымыванию в кровь компонентов клеток и снижению синтетических процессов. Это может также нарушать энергопродуцирующую функцию клеток и процессы детоксикации, определяя развитие энергодефицита и накопление токсичных метаболитов. Последнее проявляется значительным повышением содержания МСМ у обследованных больных, особенно с поражением печени (в 1,3 раза превышало показатели 1-ой группы). Циркуляция и депонирование МСМ в тканях, вызывает эндогенную интоксикацию, способствуя установлению порочного круга - еще более тяжелое течение основной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение в патологический процесс печени при аплазии костного мозга, проявляющееся структурно-функциональными нарушениями, дисбалансом в системе ПОЛ/АОЗ на системном и локальном уровнях. Эти процессы замедляют биотрансформацию ксенобиотиков и приводят к эндотоксинемии. В ее лечении целесообразно применять сукциносол, который по своим свойствам не уступает применяемому у больных сорбилакту.

Поражение печени у больных АА проявляется более тяжелым ее клиническим течением, резкими изменениями периферической крови и клеток костного мозга, печеночных показателей; в сыворотке крови - дисбалансом в системе ПОЛ-АОЗ и развитием эндогенной интоксикации. следовательно необходимы динамический контроль за состоянием печени больных АА и проведение гепатопротекторной и дезинтоксикационной терапии, что будет замедлять прогрессирование основного патологического процесса.

Выводы:

1. Экспериментальная аплазия костного мозга, вызванная длительным введением бензола, характеризуется развитием печеночно-клеточной недостаточности и синдрома холестаза, выраженность которых зависит от срока исследования. Существует тесная взаимосвязь этих нарушений с изменениями в клетках периферической крови и костного мозга. Использование гемокорректоров сорбилакта и, особенно сукциносола, на пике формирования аплазии, существенно снижает нарушения структуры и функции гепатоцитов.

2. В динамике экспериментальной аплазии костного мозга, в печени активизируются процессы ПОЛ на фоне ингибирования активности ферментов АОЗ. Проведение дезинтоксикационной терапии с включением сорбилакта и сукциносола, приводит к снижению уровня промежуточных и конечных продуктов ПОЛ, возрастанию активности ферментов АОЗ, однако полной их нормализации не наблюдается.

3. Развитие экспериментальной аплазии костного мозга проявляется удлинением продолжительности гексеналового сна, что свидетельствует о замедлении процессов биотрансформации ксенобиотиков. Использование гемокорректоров существенно восстанавливая структурно-функциональные параметры печени, укорачивают продолжительность гексеналового сна и снижают содержание МСМ в плазме крови. Более выраженный эффект получен при применении сукцинасола.

4. Тяжелые формы АА существенно снижают функциональную активность гепатоцитов, угнетая их функцию биотрансформации, становятся причиной развития эндогенной интоксикации, Эти процессы значительно ухудшают прогноз заболевания.

Практические рекомендации:

1. В схеме обследования и ведения, больных с АА не зависимости от тяжести и сроков начала болезни включить динамический контроль параметров деятельности печени.

2. Профилактика возможных нарушений со стороны печени путем применения гепатопротекторов и дезинтоксикационных препаратов значительно улучшает прогноз апластических анемий.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Султанова У.А. Экспериментальная гипо-аплазия костного мозга при длительной интоксикации бензолом // *Фундаментальная и клиническая медицина: Материалы 9-Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей.* – Санкт-Петербург, 2007. – С. 436-437.

2. Султанова У.А. Изучение перекисного окисления липидов в динамике экспериментальных гипо-апластических состояний // Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф. – Андижан, 2007. – С. 106-107.

3. Исраилов А.А., Шевченко Л.И., Завгородняя С.В., Султанова У.А. Изучение эндогенной интоксикации при гири-апластической анемии в эксперименте // Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф. – Андижан, 2007. – С. 107-108.

4. Султанова У.А., Каримов Х.Я. Особенности цитолитического синдрома у больных с апластической енемией, осложнённой гепатитом // XV Российский национальный конгресс: Тез. Докл. Конгресса 14-18 апреля 2008. – Москва, 2008. – С. 316.

5. Каримов Х.Я., Султанова У.А. Изучение процессов перекислого окисления липидов и активность ферментов антиокислительной защиты при экспериментальной аплазии костного мозга // Стратегия безопасного применения компонентов крови и её альтернативы. – Душанбе, 2008. – № 2. – С. 129-131.

6. Каримов Х.Ё., Султанова У.А. Апластик анемияда жигарнинг ҳолати // Патология. – Тошкент, 2008. – № 1-2. – Б. 38-41.

7. Султанова У.А. Изменение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с апластической анемией // Современная диагностика, лечения заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф. 9-10 октября 2008. – Ташкент, 2008. – С. 21.

8. Каримов Х.Я., Султанова У.А. Влияние сукцинасола на процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной аплазии костного мозга // Мед. Журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. – № 5. – С. 77-80.

9. Султанова У.А., Каримов Х.Я., Хужахмедов Ж.Д. Перекисное окисление липидов и активности ферментов антиокислительной защиты у больных с апластической анемией // Врачебное дело. – Киев, 2009. – т. 1097, № 3-4. – С. 27-31.

10. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Халматова Н.М., Акбарова Д.Ш., Султанова У.А., Каюмов А.А., Исроилов А.А., Завгородняя С.В. Применение кровезаменителя сукцинасола в терапии некоторых гематологических заболеваний (мет. реком.). – Ташкент, 2009. – 44 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Султанова Умида Абдусаматовна 14.00.29 – гематология ва қон қуйиш ихтисослиги бўйича “Апластик анемияда жигар функционал-метаболик кўрсаткичларининг бузилиши ва уларни сукцинасол билан коррекция қилиш” мавзусидаги диссертациянинг

РЕЗЮМЕ СИ

Таянч сўзлар: апластик анемия (АА), жигар, цитолиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайра етишмовчилиги, эндоген захарланиш, дезинтоксикацион восита, сукцинасол.

Тадқиқот объектлари: 42 Шиншилла зотли қуёнлар, АА билан касалланган 45 бемор ва 20 амалий соғлом кишилар.

Ишнинг мақсади: апластик анемияда жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларининг бузилиши ва эндоген интоксикациянинг ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва уларни янги дезинтоксикацион восита сукцинасол билан коррекциялаш.

Тадқиқот методлари: умумклиник, биокимёвий, гематологик, инструментал, статистик усуллар қўлланилган.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Экспериментал ва клиник тадқиқотлар ААда жигарнинг патологик жараёнга жалб этилишини кўрсатди. Суяк қўмиги аплазияси моделида жигар шикастланишининг молекуляр механизмлари аниқланди. Улар асосида андиоксидант ҳимоя ферментларининг кескин ингибирланиши фонида, эркин радикал жараёнларининг фаоллашуви ётади. Биологик мембраналарда липидларнинг пероксидланишининг интенсификацияси ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнларини издан чиқариб, эндоген интоксикация даражасини аниқлаб беради. Эндоген интоксикациянинг ривожланиши жигар ва суяк қўмиги хужайраларининг ўзаро боғлиқ ўзгаришлари занжирини юзага келтирадики, бу асосий касалликни кечишини оғирлаштиради. “Сорбилакт” ва “Сукцинасол” гемокорректорлари тажрибада жигар функцияси бузилишлари даражасини камайтиради, аммо суяк қўмиги ва периферик қон кўрсаткичларига таъсир кўрсатмайди. Жигарнинг монооксигеназ тизимини фаоллаштириш орқали улар эндоген интоксикация даражасини пасайтиради.

Амалий аҳамияти: Иш асосан фундаментал характерга эга бўлиб, тажриба ва клиникада жигар етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради: ААда жигар ҳолатини динамик кузатиш зарурияти исботланди. Жигар структур-функционал параметрларини жиддий ўзгаришлари, эндоген интоксикация даражасини пасайтирувчи дезинтоксикацион терапия ва гепатопротекторларни қўллаш заруриятини талаб этади. Кенг қўлланилувчи “Сорбилакт” препаратига нисбатан, “Сукцинасол” самаралироқдир: у иқтисодий жиҳатдан перспектив ва ножўя таъсирлар келтириб чиқармайди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқот натижалари ГваҚҚ ИТИ бўлимларининг иш фаолиятига ва клиник-ординаторлар тайёрлаш ўқув жараёнига татбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: гематология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Султановой Умиды Абдусаматовны на тему: «Нарушение функционально-метаболических параметров печени при апластической анемии и коррекции их сукциносом», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.29 – гематология и переливание крови

Ключевые слова: апластическая анемия (АА), печень, цитолиз, холестаза, мезенхимальное воспаление и печеночно-клеточная недостаточность, эндогенная интоксикация, дезинтоксикационная терапия, сукциносол.

Объекты исследования: 42 кролика породы Шиншилла, 45 больных апластической анемией и 20 практически здоровых лиц.

Цель работы: Выяснить особенностей нарушения функционально-метаболических параметров печени и развития эндотоксемии при апластической анемии и коррекция их новым дезинтоксикационным средством «Сукциносол».

Методы исследования: общеклинические, биохимические, гематологические, инструментальные, статистические.

Полученные результаты и их новизна: Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение в патологический процесс печени при апластической анемии. На модели аплазии костного мозга выяснены молекулярные механизмы поражения печени. В основе их лежит активизация свободнорадикальных процессов на фоне резкого ингибирования ферментов антиоксидантной защиты. Интенсификация перекисного окисления липидов в биомембранах нарушает процессы биотрансформации ксенобиотиков и определяет выраженность эндогенной интоксикации. Развитие эндогенной интоксикации создает порочный круг, взаимообусловленных изменений клеток костного мозга и печени, что усугубляет течение основной патологии. Гемокорректоры «Сорбилакт» и «Сукциносол» в эксперименте уменьшают выраженность нарушений функций печени, но не влияют на гематологические показатели периферической крови и костного мозга. Активируя монооксигеназную систему печени, они, тем самым, снижают выраженность интоксикации.

Практическая ценность: Работа в основном имеет фундаментальный характер и раскрывает патогенетические механизмы развития печеночной недостаточности в эксперименте и клинике: доказана необходимость динамического контроля состояния печени АА. Существенны изменения структурно-функциональных параметров печени диктует необходимость применения гепатопротекторов и дезинтоксикационной терапии, снижающие степень эндогенной интоксикации. Сукциносол более эффективный, чем широко используемый сорбилакт: он экономичнее, и не вызывает побочных эффектов.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в отделении НИИ ГиПК МЗ РУз, в учебный процесс – для подготовки клинических ординаторов

Область применения: гематология.

R E S U M E

Thesis of Sulstonova Umida Abdusamatovna on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on specialty 14.00.29 – hematology and blood transfusion on subject “The disorder of functional-metabolic parameters of liver in aplastic anemia and correction them with succinosol”

Key words: aplastic anemia (AA), liver, cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation and liver-cellular insufficiency, endogen intoxication, disintoxic therapy, succinosol.

Subjects of research: 42 rabbit's chinchilla species, 45 patients of aplastic anemia and 20 healthy men.

Purpose of work: To detect the peculiarities of the disorders of functional-metabolic parameters of liver and the development of endotoxemia in aplastic anemia and correction them with new disintoxic agent «succinosol».

Methods of research: General-clinical, biochemical, haematological, instrumental, statistical.

The results obtained and their novelty: The experimental and clinical investigation showed the involving in pathologic process of liver during aplastic anemia, appearing with structural-functional disorders, and misbalance in system of ПЛО/АОЗ on systemic and local levels. This process inhibits biotransformation of xenobiotics and leads to endotoxemia. It is important to use the succinosol in its treatment, which does not let to using sorbilact in patients with AA by its properties.

Practical value: In general the work has fundamental character and discovers the pathogenic mechanisms of liver insufficiency developments in experiment and in clinic; it has proved the necessity of dynamic control of liver condition AA. The remarkable change of structural- functional parameters of liver dictates the necessity of hepatoprotectors' using and disintoxic therapy, to decrease the degree of endogen intoxication. Succinosol is more effective than wide using sorbilact: more economic, does not cause side effects.

Degree of embed and economic effectivity: The results of investigation are applied in the department of RIH and BT of the HM RUz, in educational process for the training of clinical attending physician.

Field of application: haematology .