

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КАМИЛОВА ИРОДА АБДУРАСУЛОВНА

**ТАЖРИБА ВА КЛИНИК ШАРОИТДА НОМАХСУС ЦЕРВИЦИТ
БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.PhD/Tib611 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Каримов Хамид Якубович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Саидов Аълонур Бахтинурович
тиббиёт фанлари доктори

Ниязметов Раҳматулла Эрматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж.Эрматов

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

Б.У.Ирискулов

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

КИРИШ (фалсафа докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда бачадон бўйни номахсус яллиғланиш муаммоси акушерлик гинекология соҳасининг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланиб, ҳозирда цервицитларнинг йилдан-йилга ортиб бориши кузатилмоқда. Сурункали цервицитлар кўплаб гинекологик касалликлар ва акушерлик патологиялари «...эндометрит, сальпингит, эндометрийнинг кўтарилувчи инфекциялари, кичик тос соҳасидаги яллиғланиш касалликлари ҳомиладорлик ва туғруқ кечишининг бузилиши, ҳомиланинг она қорнида касалланиши, бепуштликнинг ривожланиши, ҳомилани кўтара олмаслик ҳолатлари бўлиб ҳисобланади...»¹. Шу билан бирга аёллардаги номахсус цервицитни даволашда нанотехнология асосида тайёрланган янги типдаги «...микробга қарши дори воситаларни қўллаш, янги даволаш усулларини ишлаб чиқиш, вагинит ва цервицитда бир вақтнинг ўзида дисбиотик ва иммунометаболик бузилишларни коррекциялаш, нефрологлар, эндокринологлар, кардиологлар ва терапевтлар олдидаги энг муҳим вазифа бўлиб...»², ҳозирда ушбу касалликнинг олдини олиш долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда тажриба ва клиник шароитда номахсус цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада нанокумуш асосидаги янги дори воситасининг кумулятив ва сенсibiliзацияон таъсири, маҳаллий таъсирлантирувчи, тери резорбтив, ўткир ва субхроник захарлилик хусусиятларини тажрибада баҳолаш, гисто-морфологик тадқиқот маълумотларига кўра тажрибада каламушлар бачадон бўйни цервикул интраэпителиал зарарланиши моделларида олиб борилган даволашда Баксергель дори воситаси самарадорлигини тажрибада баҳолаш; номахсус цервицитнинг номахсус патогенетик терапиясида Баксергель нанокумуш препаратини алоҳида ва оғиз орқали бериладиган Вагилакс пробиотиғи билан комплекс ҳолда қўлланилганда клиник натижаларни баҳолашнинг клиник самарадорлигини илмий асослаш касаликнинг асоратларини белгиловчи омилларни бартараф этиш усулларини ишлаб чиқишни тақозо этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Бачадон бўйни яллиғланиш касалликларини даволашда маҳаллий воситаларни қўллашни клиник-экспериментал асослаш бўйича кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилди. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиғи ҳамда сифатини оширишга, аҳоли орасида

¹ Боровиков И.О. Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных в вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий: Автореф. дис. ...д.м.н. Волгоград, 2017. -45с.

² Грибова С.Н. Состояние локальной иммунной системы шейки матки при хроническом неспецифическом цервиците у женщин репродуктивного возраста / С.Н. Грибова, Н.Б. Захарова, Н.Ф. Хворостухина, Ю.В. Михеева // Современные проблемы науки и образования.– 2015 - № 4 . –10 с.

соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини – тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш...»³ вазифалари кўйилган. Бу вазифалар турли соматик касалликларнинг профилактикаси ва ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш орқали оналар ва болалар ўлимининг камайишини таъминлаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014–2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Номасхус цервицитнинг юзага келишида этиологик омил бўлиб шартли патоген микроорганизмлар ассоциацияси ҳисобланади (М.А.Власов, О.В.Островская, Н.М.Ивахишина, Н.Е.Пермина, 2016). Цервицитдаги яллиғланишнинг муҳим тавсифи бўлиб, унинг ривожлантирувчи характери ва зарарловчи агентлар элиминацияланиш қобилиятининг пасайиши ҳисобланади (Э.Р.Давлетханова 2013; С.И.Роговская, Е.В.Липова, 2016). Ҳозирги кунда кўплаб тадқиқотчилар томонидан вагинал ва цервикал яллиғланишнинг ўзаро алоқаси ва ўзаро боғлиқлиги тўғрисидаги факт қабул қилинмоқда. Ҳар икки касаллик патогенезида боғловчи ва етакчи ўрин микробиоценознинг бузилишига тааллуқлидир (А.А.Суханова, В.В.Суменко, М.Н.Шалько, 2013).

Цервицитларда яллиғланишнинг ривожланиши метаболизмнинг маҳаллий ва тизимли бузилишлари билан кузатилади, улар эса антиоксидант тизимидаги дисбаланс, иммун тизими ҳимоя функцияларининг пасайиши билан намоён бўлиб, у охир оқибат аутокаталитик халқалардаги бузилишларнинг шаклланишига олиб келади, улар эса ўз навбатида

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

яллиғланиш жараёнларини сақланиши ва ривожланиши учун шароит яратиш беради (Gao H., Yang H., Wang C., 2017; Grosse S., Evje L., Syversen T., 2013). Цервицитларни даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг спектори етарли даражада кенг бўлиб, улар асосан репаратив жараёнларни стимулловчи ва инфекция таъсирини пасайтиришга қаратилган антибактериал, антисептик ва иммуномодулятор воситалар ҳисобланади (С.В.Яковлева, С.В.Сидоренко, В.В.Рафальский, Т.В.Спичак, 2014). Бироқ кўзгатувчилар биологик хусусиятларининг ўзгариши рационал патогенетик ва этиотроп асосланган даволашни ўтказишда қийинчиликларни юзага келишига асосий сабаб сифатида қаралади (Beer S., 2012; И.П.Амидонова, 2016).

Ўзбекистонда турли акушерлик ва гинекологик касалликларни даволаш ва уларнинг олдини олиш борасида қатор илмий ишлар амалга оширилмоқда. Бироқ бачадон бўйни яллиғланиш касалликларида маҳаллий воситаларни қўллашни клиник-экспериментал асослаш сифатини оширишга қартилган ишлар бажарилмаган.

Келтирилган маълумотлар нанотехнологиялар асосида тайёрланган, микробларга қарши дори воситаларининг янги авлодини қўллаш орқали аёлларда номахсус цервицитни даволашда янги усулларни ишлаб чиқиш заруриятидан гувоҳлик беради. Вагинит ва цервицитда дисбиотик ва иммунометаболик бузилишларни бир вақтда коррекция қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва амалиётга жорий этиш, айниқса долзарб бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ №01.1500213 «Акушерлик ва гинекологик патологияси бўлган аёлларда ташхислаш, даволаш, башорат қилиш, профилактикасини олиб боришнинг замонавий технологиялари» илмий тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажриба ва клиник шароитда номахсус цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш тизимини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

нанокумуш асосидаги янги дори воситасининг кумулятив ва сенсбилизацион таъсири, маҳаллий таъсирлантирувчи, тери резорбтив, ўткир ва субхроник заҳарлилик хусусиятларини тажрибада баҳолаш;

гисто-морфологик тадқиқот маълумотларига кўра тажрибада каламушлар бачадон бўйни цервикул интраэпителиал зарарланиши моделларида олиб борилган даволашда маҳаллий дори воситаси самарадорлигини тажрибада баҳолаш;

номахсус цервицитнинг номахсус патогенетик терапиясида нанокумуш дори воситасини алоҳида ва оғиз орқали бериладиган Вагилакс пробиотиғи билан комплекс ҳолда қўлланилганда клиник натижаларни баҳолаш;

цервицит билан оғриган беморларни комплекс даволашда микробларга қарши маҳаллий дори воситаси клиник шароитларга мос келадиган яллиғланишдаги тажрибавий моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти 2017 йилда Тошкент тиббиёт академияси Олий ўқув юртлараро марказий тадқиқотлар лабораториясида нанокумуш дори воситасини жинсдаги тажриба ҳайвонлари 30 та оқ сичқон, 196 та оқ каламуш, 20 та денгиз чўчқаси ва 3 та қуёнда, бачадон бўйни цервикал интраэпителиал зарарланиши моделлаштирилган оқ каламушларда ўтказилган. 2017–2018 йиллар давомида Тошкент тиббиёт академияси 2-клиникаси аёллар саломатлик марказида 17–49 ёшгача бўлган цервицит ташхиси клиник тасдиқланган 147 нафар бемор аёлларда клиник тадқиқот ишлари олиб борилган. Назорат гуруҳини 30 нафар амалий соғлом аёллар ташкил этган.

Тадқиқотнинг предмети тажриба ҳайвонларини даволаш самарадорлигини баҳолаш физиологик ва гематологик, цитокин профил ва ЛПО-АОТ, вагинал ажратма таркиби, цервицитнинг объектив клиник белгилари, кольпоскопик кўриниш, вагинал ва цервикал ажратмаларни цитологик ва бактериологик таҳлили материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда тажриба, клиник, биокимёвий ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

бачадоннинг цервикал интраэпителиал шикастланишида тажриба моделида маҳаллий дори воситаси билан даволаганда хужайра ва тўқималарнинг регенерация муддатларининг қисқариши исботланган;

тажриба моделида яллиғланиш ўчоғини грануляцион тўқима билан чегараланиши, макрофагал реакция ва вагинал ажратма таркиби ҳамда қондаги про-антиоксидант тизими меъёрлаштирилган;

тажрибада бачадонни цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделини даволашда маҳаллий дори воситасини каламушлар қонидаги цитокин профилининг ижобий динамикаси исботланган;

номахсус цервицитни комплекс даволашда беморлар қонида яллиғланишга қарши цитокинларнинг баланси маҳаллий цервикал ажратма ҳамда эркин радикалларнинг меъёрлашиш жараёнлари, эндоген захарланиш интенсивлигининг ишончли пасайиши исботланган;

цервицитли беморларни маҳаллий дори воситаси ва пробиотигининг комплекс кўп омилли ва патогенетик асосланган таъсирини таъминлашда самарали даволаш тизими яратилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

экспериментал ва клиник тадқиқотлар асосида номахсус цервицитни комплекс даволашга Баксергель нанокумуш препарати жорий этилган;

цервицитларни комплекс даволашда Баксергель нанокумуш дори препарати ва оғиз орқали бериладиган Вагалакс пробиотигини комплекс ҳолда бирга қўллашни мақсадга мувофиқлиги исботланган ва юқори клиник самарадорлиги белгиланган;

таклиф этилган дори препаратларини қўллаш, даволаш натижаларини маҳаллий ва умумий иммунометаболик жараёнларни комплекс меъёрлаштириш, цервикал канал ва қин микробиоценозини тиклаш ҳисобига яхшилаш натижасида даволаш муддатларини қисқаришга ва ремиссия даврини узайтиришга олиб келган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада ҳайвонлар олинганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган тажриба, клиник, биокимёвий, шунингдек вариацион статистика усуллари ёрдамида ишлов берилган. Тажриба ва клиник шароитда номахсус цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни изоҳлашда турли усуллар қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти тажрибада регенерация муддатининг қисқариши ва бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишларини моделлаштиришда каламушларда сурункали яллиғланиш жараёнининг олдини олишда маҳаллий нанокумуш дори воситаси билан даволаш тизимининг патогенетик механизми яратилган. Номахсус цервицитни комплекс даволашда маҳаллий дори воситаси Баксергель ва Вагилакс комплексини бирга қўллашда беморларда тизимли даражада қонда яллиғланишга қарши цитокинларнинг баланси маҳаллий цервикал ажратма ҳамда эркин радикалларнинг меъёрлашиш, эндоген захарланиш интенсивлигининг ишончли пасайиши билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти номахсус цервицитларнинг комплекс терапиясига нанокумуш Баксергель дори воситасини киритиш асосида олиб борилган тажриба ва клиник тадқиқотлар асосида олиб борилган. Оғиз орқали бериладиган Вагилакс пробиотигини ва нанокумуш Баксергель препаратини цервицитларни комплекс даволашда биргаликда фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлиги исботланган ва клиник жиҳатдан юқори самарадорлиги белгиланган таклиф этилган комплекс, қин ва цервикал каналнинг микробиоценозини тикланишига, маҳаллий ва тизимли иммун метаболик жараёнларни комплекс меъёрлашиши ҳисобига даволаш натижаларини яхшилаши ва даволаш муддатларини қисқариш ва ремиссия даври узайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажриба ва клиник шароитда носпецефик цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш сифатини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Номахсус генезли бачадон бўйни яллиғланиш патологиясини даволаш учун гинекологик амалиётда Баксергель нанокумуш асосидаги дори препаратларини қўллаш» усулбуйи қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 ноябрдаги 8н-д/252-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма номахсус генезли бачадон

бўйни яллиғланиш патологиясини даволаш учун гинекологик амалиётда Баксергель нанокумуш асосидаги дори препаратларини қўллаш самарадорлигини баҳолашни такомиллаштириш имконини берган;

«Бачадон бўйни номахсус генезли яллиғланиш касалликларида ўтказиладиган даволашга комплекс ёндашув» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 ноябрдаги 8н-д/252-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма бачадон бўйни номахсус генезли яллиғланиш касалликларини даволашга комплекс ёндашув кўрсатмалари ва касалликнинг олдини олиш механизмларини самарали татбиқ қилишга хизмат қилган;

тажриба ва клиник шароитда носпецифик цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш сифатини яхшилашнинг самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлариаро илмий лабораторияси, Республика акушерлик ва гинекология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент шаҳар 6-сон туғруқ комплекси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 21 декабрдаги 8н-з/242-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши беморларнинг жинсий ҳаёт сифатини яхшиланишига, рецидивлар сонини кескин камайиши, даволаш муддатини қисқариши ва ремиссиялар давомийлигини 24,6%га узайишига олиб келиши ва даволаниш сарф-харажатларини камайтиришга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро илмий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, иш натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни яллиғланиш касалликларининг патогензи ва даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи

бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида турли хил этиологияли нефропатиялар, ўпканинг нореспиратор касаллиги муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Турли хил этиологияли нефропатиялар ўпканинг нореспиратор касаллиги этиологияси ва патогенези ривожланиш механизми, турли хил нефропатияларни касалликнинг ривожланишидаги ўрни тўғрисида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг «**Бачадон бўйни яллиғланиш касалликларининг патогенетик ташхислаш ва даволашнинг материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, экспериментал тадқиқот объекти бўлиб, кумуш нанодоначалари бўлган янги гидрогель – 0,001% ва карбоксиметилцеллюлоза тўлдирувчиси (КМЦ-2,0%) қўшилган дори воситаси бўлиб, мазкур дори воситаси ЎзР Фанлар академияси кимё ва физика полимерлари институти профессори А.А.Саримсоқов томонидан ишлаб чиқилган Баксергель дори воситаси ҳисобланади.

Баксергель нанокумуш дори препаратини клиникагача экспериментал тадқиқоти ТТА МИТЛ базасида ҳар икки жинсдаги ҳар хил лаборатория ҳайвонларида: 30 та оқ сичқон, 196 та оқ каламуш, 20 та денгиз чўчқаси ва 3 та куёнда ўтказилди.

Дори воситасини бирламчи-токсикологик баҳолаш ўз таркибига ўткир меъда ичи заҳарлилиги, кўз шиллиқ қавати ва териға бир марталик маҳаллий таъсирлантирувчи ва тери-резорбтив таъсири, анафилактоген фаоллиги ва фаол тери анафилаксияси, шунингдек, маҳаллий таъсирлантирувчи таъсирини ҳамда териға кўп марта суртилиши ҳолатида кумулятив хусусиятини ўрганишни ўз ичига олади.

Баксергель нанокумуш дори воситасини экспериментал тадқиқотида заҳарлилик кўрсаткичлари бўлиб, ҳайвонларнинг ҳулқи ва яшовчанлиги, ўлим ҳолатини юзага келиш вақти, заҳарланиш белгиларини юзага келиши, теридаги маҳаллий ўзгаришлар, тана оғирлигининг динамикаси, «ворақўзон рефлекси», гексенал уйқу ҳолатлари ҳисобланади. Периферик қондаги гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар даражаси, қон зардобидидаги ишқорий фасфатаза фаоллиги, АСТ, АЛТ, умумий ва тўғри билирубин миқдори – Ниҳол тест жамланмасидан фойдаланилди.

Гинекология амалиётида маҳаллий дори воситасини қўллаш имкониятини ўрганиш учун олдиндан лаборатор ҳайвонларида тажрибада цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделлаштирилган шароитида ўтказилган даволашда дори воситасининг самарадорлиги ўрганилди.

Ҳайвонлар ҳар бир гуруҳда 25 тадан каламуш бўлган тажриба гуруҳларига ажратилди, ҳар бир гуруҳда: 1-гуруҳ – чин назорат, интакт ҳайвонлар; 2-гуруҳ – цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделлаштирилган, даволаш ўтказилмаган ҳайвонлар гуруҳи; 3-гуруҳ – цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделлаштирилган, КМЦ билан даволанган ҳайвонлар гуруҳи; 4-гуруҳ – цервикал интраэпителиал

шикастланишлар моделлаштирилган, Баксергель билан даволанган хайвонлар гуруҳи.

Тажриба хайвонларини даволаш самарадорлигини баҳолаш физиологик ва гематологик кўрсаткичлар динамикаси бўйича, шунингдек цитокин профили ва қондаги ПОЛ-АОС жараёнлари ёрдамида амалга оширилди, вагинал ажратма таркиби таҳлил қилинди.

Номахсус цервицитни Баксергель ва оғиз орқали юбориладиган Вагилаксни киритилиши билан олиб бориладиган даволашни янги усулини асослашга бағишланган клиник тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академиясининг Аёллар саломалик марказининг 2-клиникаси базасида 2017–2018 йиллар давомида даллиларга асосланган тиббиёт принципларига мос ҳолда бажарилди. 17 ёшдан 49 ёшгача бўлган цервицит ташхиси клиник тасдиқланган 147 нафар беморда даволаш ва комплекс клиник-лаборатор текширишлар ўтказилди, уларни тасодифий танлаб олиш усули билан 3 та клиник гуруҳга ажратилди:

1-қиёсий гуруҳга 48 нафар бемор киритилган, уларда даволаш «Гинекологик касалликларнинг ташхиси ва баённомаси» (2017) ва унда белгилаб қўйилган мазкур патологияни даволашнинг қабул қилинган усули бўйича ўтказилган; 2-асосий гуруҳ – маҳаллий этиотроп даволовчи сифатида Баксергель қўлланилди; 3-асосий гуруҳ – Баксергельни маҳаллий қўллаш билан бир вақтда Вагилаксни ичга қабул қилишдан фойдаланилди.

Назорат гуруҳини тадқиқот ўтказилаётган вақтда бачадон бўйни патологияси аниқланмаган амалий жиҳатдан соғлом бўлган 30 нафар аёл ташкил этди (назорат гуруҳи). Аёлларни текширувдан ўтказиш даволаш муассасаларида қабул қилинган ҳисоб-китоб ҳужжатлари асосида комплекс ҳолда олиб борилди.

Олиб борилган даволаш самарадорлигини клиник баҳолаш, беморлардаги шикоятларни, цервицитнинг клиник объектив белгиларини, кольпоскопик кўринишларни, вагинал ва цервикал ажратмаларни цитологик ва бактериологик кўринишларини таҳлил қилиш асосида амалга оширилди.

Объектив текширув маълумотлари ва субъектив шикоятларни баҳолаш визуал-аналог шикояти асосида амалга оширилди.

Антиоксидант-прооксидант тизим ҳолатини баҳолаш мақсадида антиоксидант тизимнинг фермент ва нофермент бўғинларининг бажарадиган вазифалари параметрлари ва қон плазмаси ҳамда цервикал ажратма каби биологик суюқликлардаги оксидланиш жараёнларининг интенсив кўрсаткичлари аниқланди. Фермент бўғини ишидаги ўзгаришларни аниқлаш учун супероксидисмутаза (СОД) (И.М.Биков, 2014), каталазалар (КАТ) (С.Н.Грибова, 2014), глутатионпероксидазалар (ГПО), глутатионредуктазалар (ГР) (Н.Б.Захарова, 2016)нинг фаоллиги ўрганилди.

Нофермент бўғинни баҳолаш мақсадида тикланган глутатион концентрацияси ва қон плазмасидаги тиоллар гуруҳининг миқдори ўрганилди (Basov A.A., 2013). Шунингдек амперометрик усул билан умумий антиоксидант фаоллик аниқланди (Boris R.N., 2013). Биологик суюқликларда оксидланиш жараёнлари интенсивлигини баҳолаш учун хемиллюминесценция

кўрсаткичлари ва 2-тиобарбитурат кислота реакцияси бўйича модификацияланган оксидланиш маҳсулотлари миқдори аниқланди (Poudel M. et al 2017).

Цитокин (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 ва ИЛ-4) маҳсулотлари миқдорини баҳолаш қон плазмаси ва цервикал ажратмаларда иммуноферментатив таҳлилни, қаттиқ фазали «сендвич» варианты билан асосланган усул асосида Россиянинг «Вектор бест» фирмасининг реагентлар жамланмасини қўллаш ёрдамида амалга оширилди.

Олинган маълумотларни математик қайта ишлаш учун «Statistica-6,0» малый дастурлар пакетидан фойдаланилди, бунда ўртача арифметик катталикни (М) ҳисоблаш билан вариацион статистика усули, ўртача квадрат силжиш ($\pm\sigma$) ўртача арифметик катталик хатоликлари ($\pm m$) ва нисбий катталик (частота%)ларда қўлланилди. Олинган ўзгаришларнинг статистик аҳамияти ўртача катталиклар билан таққосланиб, Стьюдент мезони бўйича аниқланди (t) ва бунда хатоликлар эҳтимоли ҳисобланади (P). Статистик белгилар ўзгариши учун ишончлилиқ даражаси қабул қилинди $P < 0,05$.

Шу билан бирга анъанавий статистик усуллар билан олинган натижалар, жумладан кўрсаткичларнинг ўртача таркиби ва ўртача хатолигини аниқлаш ($M \pm m$), барча текширилган ҳайвонларда ўпкага оқиб кираётган (веноз) ва ундан оқиб чиқаётган (артериал) қондаги субстратлар фарқи ҳажми ҳар бир қон синамасида ВАФ ҳисоблаб чиқилди.

Диссертациянинг «**Номахсус цервицитни комплекс даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш ва баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида Баксергель нанокумуш асосидаги янги маҳаллий дори воситасини бирламчи – токсикологик баҳолаш натижалари тақдим этилган. Баксергель кумуш дори воситасини ўткир захарлилигини экспериментал тадқиқ қилиш натижалари шуни кўрсатдики, дори воситасини беморлар томонидан максимал кўтара олиш дозаси тана оғирлигига нисбатан 2000мг/кг га тенг; абсолют – ўлим дозаси эса 4000 мг/кг. Баксергель дори воситасини ўртача ўлим дозаси (\check{D}_{50}) 3150 (3420,5-2874,6) кг/мг ни ташкил этади. Шундай қилиб, дори воситаларининг таснифи бўйича Баксергель кам захарли дори воситалар гуруҳига киради.

Дори воситасининг териға кўрсатадиган тери-резорбтив таъсири ва маҳаллий таъсирлантирувчи таъсири ҳамда кўзнинг шиллиқ қаватига кўрсатадиган маҳаллий таъсирлантирувчи таъсирининг мавжуд эмаслиги аниқланди. Баксергель дори воситаси аллергенлик хусусиятига эга эмас.

Субхроник захарлилиқни аниқлаш бўйича олиб борилган экспериментал тадқиқотлар натижаларига кўра, бир ой давомида ҳар куни мазкур дори воситасидан ҳайвонлар терисига суртиш уларда захарланиш белгиларини пайдо бўлишига ва ҳайвонларни нобуд бўлишига олиб келмайди. Тадқиқот ўтказишнинг бутун даври мобойнида, жигар, бош мияга препаратни захарли таъсир кўрсатиши мумкинлигини акс эттирувчи гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларда ўзгаришларнинг мавжуд эмаслиги аниқланди. Ички органларда гисто-морфологик ўзгаришлар қайд этилмади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, Баксергель дори воситаси ва унинг карбоксиметилцеллюлоза компоненти кўз шиллик қавати ва терига маҳаллий таъсирлантирувчи таъсир кўрсатмайдиган кам захарли бўлиб, у сенсibiliзацияловчи ва анафилактоген таъсир кўрсатмайди, кумулятив самарага эга эмас, булар эса янги маҳаллий фармацевтика маҳсулоти бўлган Баксергель дори воситасини тиббиётнинг турли соҳаларидаги клиникаларда кенг мақсадда қўллаш, шунингдек оқ каламушлар бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделларида Баксергель дори воситаси билан даволаш самарадорлигини экспериментал тадқиқотларда ўрганиш имконини беради.

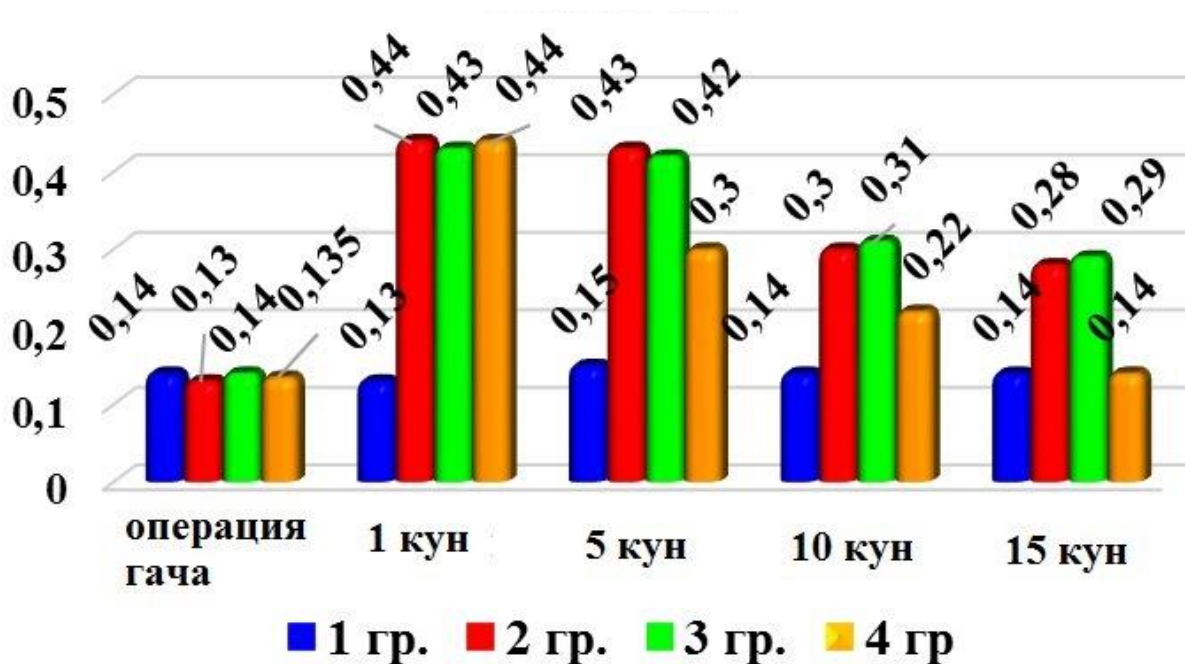
Барча гуруҳ ҳайвонларида ўтказилган жарроҳлик амалиётидан сўнг мазкур жарроҳлик амалиётига нисбатан бир хил типдаги реакция кузатилди, яъни ҳароратнинг кўтарилиши, юрак қисқаришлар ва нафас олиш сонининг ортиши, лейкоцитоз қайд этилиши, гемоглобин даражасининг компенсатор ортиши, эритроцитлар миқдорининг ўртача пасайиши ва эндоген интоксикация-СМП 280 кўрсаткичларининг ортиши киради.

Жарроҳлик амалиётидан сўнг физиологик кўрсаткичларнинг тикланиш динамикаси ўтказилган даволаш турига кўра белгиланди: Баксергель билан даволашда (4-гуруҳ) жарроҳлик амалиётидан кейинги физиологик кўрсаткичларнинг тикланиш муддати бошқа гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 2–3 кундан ортиқни ташкил этди. Демак, жарроҳлик амалиётидан 5 сутка ўтиб, тана ҳарорати 3-гуруҳда 1.1°C га пасайди ва $39,3^{\circ}\text{C}$ ни ташкил этди, унга қарши $40,4^{\circ}\text{C}$ 2-гуруҳда (даволаш ўтказилмаган) ва $40,1^{\circ}\text{C}$ (КМЦ билан даволанган); нафас сонининг пасайиши 4-гуруҳда дақиқасига 31 тани ташкил этди; 1-гуруҳда 10 та ва 3-гуруҳда дақиқасига 14 нафас ҳаракатини ташкил этди. Тажриба ҳайвонларида физиологик кўрсаткичларнинг тўлиқ тикланиши 4-гуруҳда жарроҳлик амалиётидан кейинги 10 кунни, 2- ва 3-гуруҳларда эса 15 кунни ташкил этди. Олинган натижалар қуйидагиларни аниқлашга имкон берди: янги маҳаллий Баксергель дори воситасини қўллаш лаборатор ҳайвонларда физиологик ва гематологик кўрсаткичларда ўзгаришлар келтириб чиқармайди, бунда бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделида Баксергель билан ўтказилган муолажа даволаш муддатини 3 кунга қисқартиради. Шунини таъкидлаб ўтиш зарурки, Баксергель дори воситасининг гель асоси бўлиб ҳисобланган карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) захарли ва яллиғланишга қарши хусусиятга эга эмас.

ПОЛ жараёнларининг интенсивлиги ва тажрибанинг 1-кунида каламушларда бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлари моделлаштирилгандан сўнг антиоксидант тизим алоҳида вакиллариининг фаоллик кўрсаткичлари бир вақтнинг ўзида хужайра антирадикал химоя тизимларини фаоллаштириш билан липопероксидация томонга ортишига йўналтирилган ўзгаришларга учради. Прооксидант-антиоксидант тизимнинг ҳолатини тавсифлаш бўйича олинган маълумотлар каламушларда бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделларида метаболик бузилишларнинг ривожланишида дисбаланснинг муҳим аҳамиятидан гувоҳлик беради. Қиёсий гуруҳ ҳайвонларида тажриба ўтказишнинг бутун

даври мобайнида бачадон бўйни шикастланиши билан бир вақтда юзага келадиган прооксидант-антиоксидант мувозанатни тиклаши кузатилди.

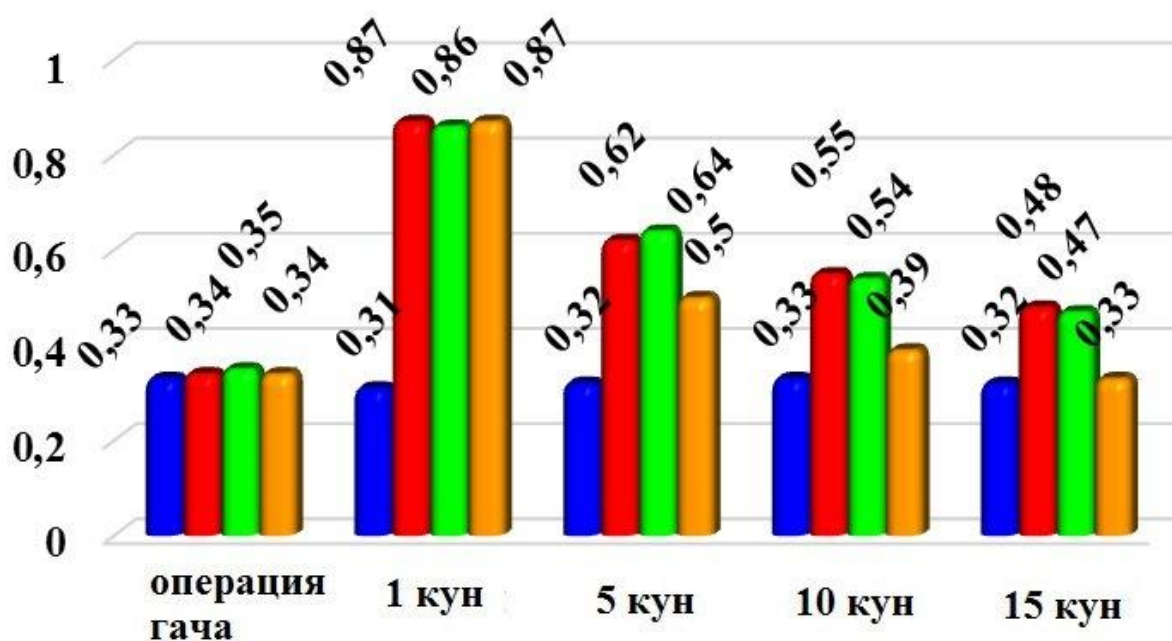
Бунда кумуш нанодоначалари асосидаги дори воситасини каламушларнинг прооксидант-антиоксидант тизим ҳолатига коррегирловчи таъсири қайд этилди. Умуман олиб қаралганда Баксергель дори воситаси антиоксидант тизим ишидаги бузилишларнинг намоён бўлишини камайтиришга ва қондаги эркин радикалларни оксидланиш жараёни интенсивлигини пасайтириш имконини берди, бу эса қон плазмасида эндотоксик субстанцияларни сезиларсиз тўпланиши билан кузатилади (1–2-расм).



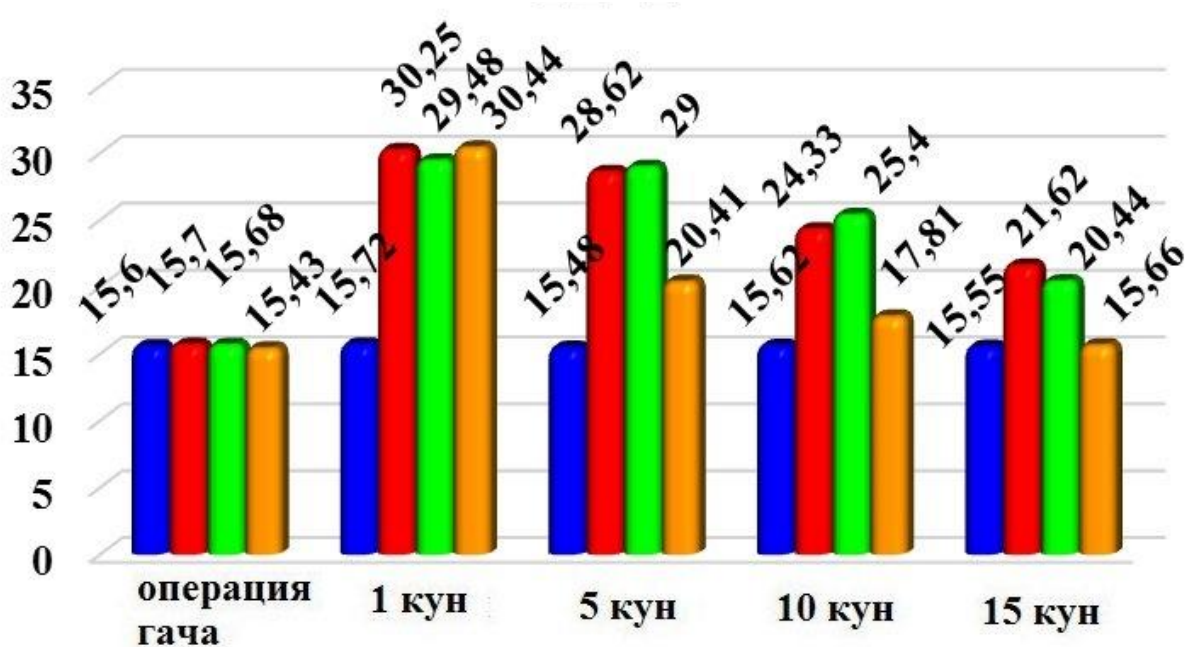
1а-расм. Хемолуминисценциянинг юқори тарқалиш даражаси

Каламушлардаги бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделларида жароҳатли жараёнларни кечиши қон зардобиди яллиғланишга қарши цитокинларни (ФНО- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-6), шунингдек яллиғланишга қарши ИЛ-4 ва ИЛ-10 медиаторларининг концентрациясини эрозив ярали цервикал шикастланишларнинг битиш даври мобайнида компенсатор ҳолда ортиши билан характерланади.

Цитокинлар мувозанати тўғрисидаги янада ишончли маълумотлар қарши яллиғланиш жараёнлари медиаторлари нисбатини таҳлил қилишда олинди.

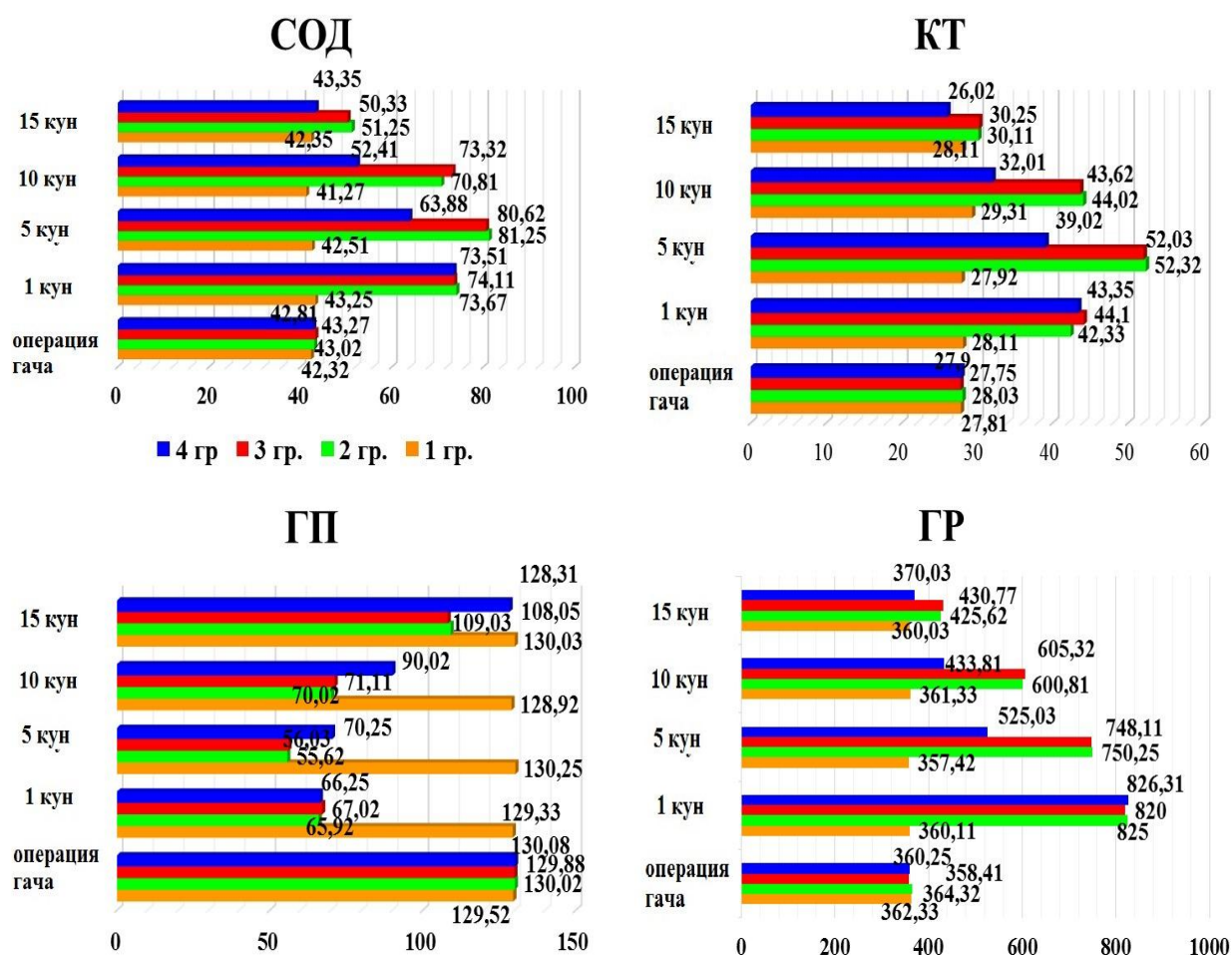


16-расм. Хемолуминисценциянинг майдони



1в-расм. Т- барбитурат сони

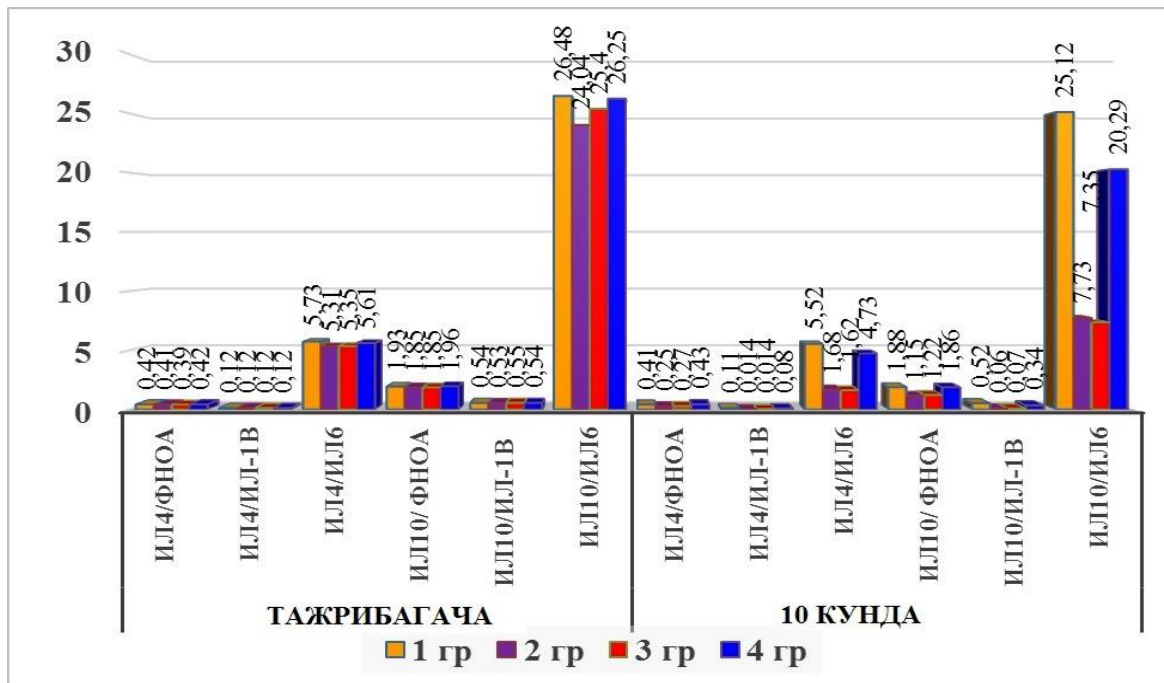
1-расм. Қийсий гуруҳларда эркин радикал жараёнларни интенсив динамикаси (назорат гуруҳига нисбатан %).



2-расм. Эксперимент динамикасида каламушлар қонидаги антиоксидант тизимнинг вазифасини бажара олиш кўрсаткичлари.

Яллиғланишга қарши/яллиғланиш жараёнлари цитокинлар нисбатининг таҳлили тажрибанинг 15-кунда тажриба ҳайвонларининг 2- ва 3-гурӯҳида цитокинлар миқдорини яллиғланиш жараёнлари медиаторлари миқдорини ортиши билан кузатиладиган дисбалансни қайд этди, бунда ИЛ4/ФНО α коэффицентининг нисбати 1-гурӯҳда юқори бўлади (интат ҳайвонларда 1,64–1,44 марта; ИЛ4/ИЛ-1 β -8,57-8,57 марта; ИЛ4/ИЛ6-3,1-3,30 марта назорат гурӯҳ кўрсаткичларидан паст; ИЛ/10 нинг мос бўлган нисбати 1,60–1,52; 8,83–1,85 ва 3,113,46 марта (3-расм)). Тадқиқотнинг ушбу даврида тажриба ҳайвонларининг 4-гурӯҳида яллиғланишга қарши/яллиғланиш цитокинлари миқдори назорат гурӯҳига нисбатан катталиклари бўйича сезиларли фарққа эга эмаслиги аниқланди.

Ушбу маълумот маҳаллий нанокумуш дори препаратининг юқори самарадорлигини кўрсатади. Бачадон бўйни эрозияси моделида даволаш учун бактерияга қарши ва регенерацияловчи самарага эга бўлган дори воситаларини қўллаш цитокинлар мувозанатини меъёрлаштиришга олиб келди: 10-кунга келиб ФНО- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-6 яллиғланишга қарши медиаторлари миқдорининг пасайиши ва 15-кунга келиб ИЛ-4 ва ИЛ-10 яллиғланиш медиаторлари концентрациясининг ортиши ҳамда тикланиш жараёнларининг ижобий динамикаси билан бирга кузатилди.



3-расм. Каламушлар қон зардобда яллиғланишга қарши цитокинларни яллиғланиш цитокинларига бўлган нисбат коэффиценти.

Бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишларни жарроҳлик амалиётидан кейинги даврида кузатиладиган маҳаллий ўзгаришларини визуал баҳолашда шу нарса аниқландики, жароҳлик амалиёти ўтказилмаган 1-гуруҳ хайвонларида сезиларли морфологик ўзгаришларнинг мавжуд эмаслиги, бачадон бўйни шиллик қавати силлик, пушти рангда эканлиги маълум бўлди. Жарроҳлик амалиёти ўтказилган хайвонлар (2, 3 ва 4-гуруҳлар)да амалиётдан кейинги биринчи кунда бачадон бўйни шиллик қаватида яра кўринишидаги нуқсон, жарроҳлик амалиёти яраси атрофидаги тўқималарда шиш, яллиғланиш валиги, марказда қонли лахта, чарвини ярага тўлиқ бўлмаган ўтиши кўринишидаги ўзгаришлар аниқланди.

2- ва 3-гуруҳ хайвонларида жарроҳлик амалиётдан кейин 5 кун ўтиб жарроҳлик амалиётдан кейинги эрозиянинг морфологик кўриниши биринчи кунга нисбатан сезиларли фарққа эга бўлмади, яранинг устки қисмида чарви билан қопланиш ўз ўрнига эга бўлди, бу даврда 4-гуруҳда оёқчаларда чарвининг зич ўсиб кириши ва юмшоқ чандикни ҳосил қилиши қайд этилди;

10-кунда мос ҳолда дағал чандикнинг ҳосил бўлиши, шишларсиз юмшоқ чандикқа қарши чарвини зич ўсиб кириши ва яллиғланишлар, чарви зич бўлмаган ҳамда 15-кунда 4-гуруҳда бачадон юзасини меъёрий кўрсаткичларгача тикланишига қарши юмшоқ чандикни шишларсиз ва яллиғланиш билан ҳамда 2- ва 3-гуруҳларда эса зич бўлмаган чарви аниқланди.

2-гуруҳ эркаларида (бачадон бўйни яллиғланиш жараёнлари модели бўлган даволаш ишлари олиб борилмаган хайвонларда) ва 3-гуруҳда (КМЦ билан даволаш) олиб борилган микроскопик текширишларда эпителийда турли ўлчам ва чуқурликдаги эрозив нуқсонлар аниқланди, уларнинг юза

қисми ҳужайра детритлари, фибрин қавати ва некротик масса билан қоплангандир.

Баксергель билан даволанган урғочи каламушлар бачадон бўйни эрозиясининг гисто-морфологик кўриниши даволашнинг биринчи кундаёк строма ҳужайраларини ясси ҳужайрали метаплазмасини фаоллаштириш кўринишидаги қайта тикланиш ўчоқларини юзага келиши билан тавсифланади, ҳужайра поауляциясининг тузилмавий-функционал метаболизми қайд этилди. Турли электрон юзаларда плазматик матриксли митотик бўлинаётган ҳужайралар аниқланди.

Баксергель билан олиб борилаётган даволашнинг 10-кундан сўнг эпителийнинг қайта тикланиш фаоллигининг ортиши қайд этилди, бу эрозия юзаси 15-кунда битишидан гувоҳлик беради. Бачадон шиллиғини қопловчи эпителий кўп қаватли, силлик, мугузланмаган. Шиллик ости қаватидаги яллиғланиш инфилтрацияси мавжуд эмас, уларда коллагенли бириктирувчи тўқима толаси ва якка ҳолда учровчи лейкоцитлар ва капилярлар кўзда тутилади.

Даволаш бошлангунга қадар барча гуруҳ ҳайвонларида бачадон бўйни нуқсони шаклланган бўлиб, у ҳужайра-тўқима детритлари билан тўлган, строма кенлиги бўйлаб қуюқ лейкоцитар инфилтрацияли ва йирик миқдордаги кокklar билан фиброз-йирингли яллиғланишнинг йирик ўчоғи, диффуз ҳолда ва тўпланган шаклларда мавжуд бўлди. Ўчоққа яқини бўлган тўқима яллиғланиш фонидаги лейкоцитар инфилтрацияда фибробластлар пролиферацияси кузатилди.

Барча гуруҳ ҳайвонларида жарроҳлик амалиётидан кейинги 5-кунда нуқсон бачадон бўйни тўқимасига тарқалди. Нуқсон юзасида ҳужайра-тўқима детритидан иборат бўлган қора қўтир шаклланди, унинг остидан яра четларидан эпителий япроқчалар ўсганлиги аниқланди. Шаклланган нуқсон лейкоцитлар билан қуюқ инфилтрланган оксил массаси билан тўлган. Барча гуруҳлардаги фиброз-йирингли яллиғланиш ўчоғида диффуз ва тўп-тўп ҳолдаги кокklarнинг катта миқдори аниқланди. 4-гуруҳда (Баксергель билан даволанган) яллиғланиш ўчоғи атрофида томирларнинг тўлақонлилиги ва фибробластлар пролиферацияси аниқланди. Яллиғланиш ўчоғида ва атрофни ўраб турган грануляцияларда – цитоплазмада кокklar билан макрофагларнинг катта миқдори мавжуд бўлиб, бу яққол намоён бўлган фагоцитоздан гувоҳлик беради. Даволаш ўтказилмаган гуруҳда (2-гуруҳ) ва КМЦ билан даволанганда (3-гуруҳ) ўчоқ ёш грануляцион тўқима билан чегараланди.

Кузатувнинг 10-кунда даволашнинг 4-гуруҳида (Баксергель билан олиб борилган) яллиғланиш ўчоқларини давомли эпителизацияси юзага келди, экссудатда лейкоцитлар миқдорининг пасайиши ва ўчоқни етилаётган грануляцион тўқима билан чегараланиши кузатилди. Кокklar нотекис, диффуз ва жуда оз миқдорда учради. 2- ва 4-гуруҳ ҳайвонларидаги яра нуқсони етилаётган грануляциялар билан тўлган бўлиб, улардаги цитоплазмада кокklar билан якка ҳолдаги макрофаглар учрайди. Нуқсон четларида эпителий япроқчалари кўришиб туради.

Тажриба бошланишининг 15 кунидан сўнг хайвонларнинг 4-гуруҳида деярли тўлиқ эпителизация юзага келди ва эрозив нуқсон етилаётгани грануляцион тўқима билан қопланди, уларда якка ҳолда макрофаглар ва кокклар учради, кузатувнинг бу муддатига келиб 2- ва 3-гуруҳларда лейкоцитларнинг тўп-тўп ҳолда ва коккларнинг унча катта бўлмаган миқдорда учраши билан ташкиллаштирилган оқсил массаси билан тўлган яллиғланиш ўчоқлари сақланиб қолди.

Цервикал интраэпителиал шикастланишлар моделини регенерациясини қин суртмасининг таркиби бўйича баҳоланди. 4-гуруҳда жарроҳлик амалиётидан сўнг қин суртмаси таркибининг тикланиши 2- ва 3-гуруҳ кўрсаткичларидан 2 кунга олдинга ўтиб кетди ($P \leq 0,05$), 4-гуруҳда қин суртмасининг тўлиқ меъёрлашиши 10-кунда қайд этилди ($P \leq 0,05$), 2- ва 3-гуруҳ хайвонларида суртма таркибининг тикланиши жарроҳли амалиётдан кейинги 15-кунда юзага келди.

Қин ажратмасининг таҳлили ва хужайра инфилтрати морфологик таркибини ўрганиш, гисто-морфологик, морфологик тадқиқотлар комплексининг натижалари шундан гувоҳлик берадики, Баксергель дори воситасини қўллаш жароҳатдан микроорганизмларни фаол элиминациясига сабаб бўлади, макрофагал реакцияни ва макрофагларнинг фагоцитар қобилиятини тезлаштиради, бу эса лейкоцитар инфилтрациянинг камайишига, яллиғланиш ўчоғини етилаётган грануляцион тўқима билан чегараланишига ва маҳаллий инфекция-яллиғланиш жараёнлар белгиларининг қопланишига олиб келади.

Тадқиқот натижалари аёллардаги бачадон бўйни номахсус яллиғланиш касалликларини тропик даволашдаги дори воситаларнинг самарадорлигини ўрганиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Даволашгача қиёсий гуруҳларда цервицит номахсус генезли бачадон бўйни яллиғланиш патологияси клиник ва цитологик жиҳатдан ташхисланди.

Қиёсий гуруҳдаги даволаш бошлангунча бўлган даврда беморлар қонида ва цервикал канал ажратмаларининг цитокин профили яллиғланиш медиаторларининг ортиши (ФНО- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-6) ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг компенсатор ортиши (ИЛ-4 ва ИЛ-10), цитокин профилини яллиғланиш бўғини томонига яққол намоён бўлган дисбаланси билан характерланади. ПОЛ-АОС таҳлилининг мослиги ПОЛ (МВХЛ, ПХЛ ва ТБЧ) маҳсулотлари концентрациясини ортишини намоёиш этди, буларнинг барчаси АОС (СОД, КАТ, НП ва ОАО) ферментлар фаоллигини компенсатор ортишини етишмовчилик фониди кузатилди. Даволаш натижаларини клиник баҳолаш шуни кўрсатдики, номахсус цервицитларни даволашда Баксергелни қўллаш самарадорлигининг ўртача йиғиндиси стандарт даволаш усулидан $\geq 23,08\%$ га устундир; даволашга Вагилаксни киритиш эса самарадорликни $\geq 31,98\%$ га ортишига олиб келади. Комплекс даволашга Баксергелни киритиш даволаш муддатини ишончли $7,7 \pm 0,32$ кунга камайишига олиб келади, 1-қиёсий гуруҳда Баксергель қўлланилганда $6,02 \pm 0,25$ кун ($P \leq 0,05$) (2-гуруҳ) ва $5,04 \pm 0,16$ гача ($P \leq 0,05$) комплекс даволашга Вагилакс киритилгандан сўнг (3-гуруҳ) рецидивлар сони мос бўлган динамикада

3,5±0,12; 2,63±0,11 ($P\leq 0,05$) ва 1,82±0,07 ($P\leq 0,05$)ни ташкил этди; рецидивларни даволаш давомийлиги 6,30±0,28 кун; 4,71±0,18 ($P\leq 0,05$) кун ва 3,5±0,14 ($P\leq 0,05$) кунни ташкил этди. Цитокин профили меъёрлаштириш динамикаси бўйича даволаш самарадорлигининг ўртача йиғиндиси 2-асосий гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан қондаги кўрсаткичлар 15,11%га юқори бўлди; цервикал ажратмада 25,39%га юқори бўлди; 3-асосий гуруҳ беморларидаги мос бўлган ортиш 13,74% ва 23,50%ни ташкил этди; қондаги яллиғланишга қарши/яллиғланиш цитокинларининг сурилиш коэффициентининг тикланиши 20,08–38,90% ва 9,28–28,61%дан юқори кўрсаткичларга эга бўлди. 2-асосий гуруҳда ПОЛ-АОС динамикаси бўйича даволаш самарадорлигининг ўртача йиғиндиси қиёсий гуруҳ қон кўрсаткичларидан 16,31%га юқори натижани кўрсатди; цервикал ажратмада 19,74%га юқори бўлишини кўрсатди; 3-асосий гуруҳдаги мос бўлган ортиш 27,86% ва 31,70%ни ташкил этди.

Олинган маълумотлар давомли даволашни талаб этадиган ва микробиоценоз бузилишлари билан кетадиган бачадон бўйнининг номахсус касалликларидаги даволашда бошқа даволаш – профилактик чора-тадбирлар билан комплекда гинекологик амалиётда Вагилаксни тизимли қўллаш ва Баксергелни маҳаллий қўллаш самарадорлигини асослайди.

ХУЛОСАЛАР

«Тажриба ва клиник шароитда номахсус цервицит билан хасталанган беморларни комплекс даволаш сифатини яхшилаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Токсикологик тадқиқот натижаларига кўра Баксергель нанокумуш дори воситаси кам захарли препаратлага тааллуқли бўлиб, унинг ўртача ўлим дозаси (ЎД50) 3150 (3420,5–2874,6) кг/мг ни ташкил этади, у кўз шиллик қавати ва тери маҳаллий таъсирлантирувчи таъсир кўрсатмайдиган кам захарли бўлиб, у сенсibiliзацияловчи ва анафилактоген таъсир кўрсатмайди, кумулятив самарага эга эмас, лаборатор хайвонларнинг физиологик ва гематологик кўрсаткичларига таъсири, дори воситасини ички органлар морфологиясига захарли таъсири мавжуд эмас.

2. Каламушлардаги бачадон бўйни цервикал интраэпителиал шикастланишлари моделида қайта тикланишнинг морфологик-гистологик таҳлили Баксергель билан даволашда жараённинг эрта кечишига дори воситасининг ижобий самараси, регенерация темпининг жадаллашиши, экссудация муддатларининг қисқариши, интраэпителиал шикастланишлар модели юзасининг тозаланиши, инфилтратнинг сўрилиши ва грануляциянинг пайдо бўлиши билан намоён бўлиб, булар регенерация муддатининг қисқаришига имкон берди.

3. Цервицитни эндоген интоксикацияни ўсишига, эркин радикал жараёнларини фаоллаштиришга ва яллиғланишга қарши ва яллиғланиш цитокинларини ўсиш томонга яллиғланиш медиаторларининг маҳаллий (цервикал ажратма) ва тизимли даражада (қон) таъсири тасдиқланди.

4. Номахсус цервицитни Баксергель билан даволаш цервикал ажратма ва қоннинг иммунометаболик жараёнларининг ижобий динамикасига олиб келди: қонда ПОЛ-АОС жараёнлар балансини меъёрлаштиришнинг йиғинди самарадорлиги Баксергелни алоҳида қўллашда анъанавий даволаш самарадорлигини 16,31%, цервикал ажратмада 19,74% га юқори бўлиши, Вагилакс билан бирга қўллашда эса 27,86% ва 31,70%ни ташкил этди; цитокинлар балансининг тикланиши 20,08% ва 38,90% ни ташкил этди.

5. Номахсус цервицитни патогенетик асосланган комплекс даволашда Баксергель ва Вагилаксни биргаликда қўллаш анъанавий даволашнинг клиник натижаларини оширади: номахсус цервицитни даволашда Баксергелни қўллаш клиник самарадорлигининг ўртача йиғиндиси стандарт даволашдан деярли 1,5 марта юқори бўлади; даволашга Вагилаксни киритиш даволаш самарадорлигини деярли 2 мартага оширади; даволаш муддатининг ишончли камайиши 1,68 кун ва 2,66 кунга мос ҳолда; рецидивлар сони 1,33–1,92 марта ва рецидивларни даволаш давомийлиги 1,59 ва 2,80 кунни ташкил этди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КАМИЛОВА ИРОДА АБДУРАСУЛОВНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЦЕРВИЦИТА В
УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА И В КЛИНИКЕ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология
14.00.01 - Акушерство и гинекология**

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В.2018.2.PhD/Tib611

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научные руководители:

Каримов Хамид Якубович

доктор медицинских наук, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Саидов Аълонур Бахтинурович

доктор медицинских наук

Ниязметов Рахматулла Эрматович

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Самаркандский Государственный
медицинский институт**

Защита состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Разового Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 71) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 г.

(протокол рассылки № ____ от «___» _____ 2019 г.)

Г.И. Шайхова

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

Н.Ж. Эрматов

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

Б.У. Ирискулов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Проблема неспецифических воспалительных заболеваний шейки матки чрезвычайно актуальна в гинекологической практике во всем мире. Распространенность цервицитов увеличивается из года в год. Хронические цервициты являются основой развития многих гинекологических заболеваний и акушерской патологии: эндометрита, сальпингита, восходящей инфекции эндометрия, воспалительных заболеваний малого таза, являются причиной нарушений течения беременности и родов, внутриутробного инфицирования плода, развития бесплодия, невынашивания беременности и т.д.⁴ Длительное течение хронического цервицита является благоприятным фоном для развития диспластических изменений шейки матки и возникновения раковых заболеваний. Этиологическим фактором возникновения неспецифического цервицита являются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов. Важной характеристикой воспаления при цервиците является его прогрессирующий характер и снижение способности к элиминации повреждающих агентов. В настоящее время большинством исследователей принимается факт взаимообусловленности и взаимосвязи цервикального и вагинального воспаления. В патогенезе обоих заболеваний ведущая и связующая роль принадлежит нарушениям микробиоценоза. Однако, изменение биологических свойств возбудителей обуславливает трудности в проведении рационального этиотропного и патогенетически обоснованного лечения. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки эффективных методов лечения неспецифического цервицита у женщин с использованием новых типов антимикробных препаратов, изготовленных на основе нанотехнологий. Особенно актуальна разработка и внедрение методики одновременной коррекции дисбиотических и иммунометаболических нарушений при вагините и цервиците⁵.

В мире проводится ряд научных исследований в целях диагностики и лечения неспецифических цервицитов в условиях эксперимента и в клинике. Нами, проведена оценка в эксперименте острой и субхронической токсичности, кожно-резорбтивного, местно-раздражающего, сенсibiliзирующего действия и кумулятивных свойств нового лекарственного средства на основе наносеребра- «Баксергель», оценена в эксперименте, по данным гистоморфологических исследований, эффективность Баксергеля в терапии моделированных цервикальных интраэпителиальных поражениях шейки матки крыс, выявлены клинические результаты использования препарата наносеребра «Баксергеля» отдельно и в комплексе с пероральным пробиотиком «Вагилак» в патогенетической

⁴ Боровиков И.О. Дифференцированный подход к профилактике и лечению ассоциированных в вирусом папилломы человека цервикальных интраэпителиальных неоплазий: Автореф. дис. ...д.м.н. Волгоград, 2017. -45с.

⁵ Грибова С.Н. Состояние локальной иммунной системы шейки матки при хроническом неспецифическом цервиците у женщин репродуктивного возраста / С.Н. Грибова, Н.Б. Захарова, Н.Ф. Хворостухина, Ю.В. Михеева // Современные проблемы науки и образования.– 2015 - № 4 . –10 с.

терапии неспецифического цервицита. Научно обоснована клиническая эффективность применения в комплексном лечении пациенток с цервицитом антимикробного средства «Баксергеля» и перорального пробиотика «Вагилакса», обосновано совершенствование профилактических мероприятий.

Развитие здравоохранения в нашей стране, оснащение лечебно – профилактических учреждений современным медицинским оборудованием, совершенствование профилактики различных соматических заболеваний, сокращение количества их осложнений являются актуальными проблемами медицины. Благодаря целенаправленному осуществлению этих задач в стратегии действий по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям в 2017–2021 годы, разработан комплекс мер, направленных на «...повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование его первичного звена, системы скорой и неотложной медицинской помощи, защиту материнства и детства...»⁶, улучшение оказания медицинской помощи больным. Диагностика и лечение неспецифического цервицита с использованием инновационных технологий способствуют совершенствованию диагностики и лечения заболевания, продлению жизни пациенток.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, обозначенных в указе Президента Республики Узбекистан ПП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, указе УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года и «Государственной программе на 2014-2018гг. по защите в Узбекистане здоровья матерей, детей и подростков», постановлении ПП-2221 от 1 августа 2014 года и других нормативно-правовых актов, касающихся данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Исследованиями, проведенными к настоящему времени, выявлено, что этиологическим фактором возникновения неспецифического цервицита являются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов (Власова М.А., Островская О.В, Ивахишина Н.М., Пермина Н.Е. 2016). Важной характеристикой воспаления при цервиците является его прогрессирующий характер и снижение способности к элиминации повреждающих агентов (Давлетханова Э.Р. 2013, Роговская С.И., Липова Е.В. 2016). В настоящее время большинством исследователей принимается факт взаимообусловленности и взаимосвязи цервикального и

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы»

вагинального воспаления. В патогенезе обоих заболеваний ведущая и связующая роль принадлежит нарушениям микробиоценоза (Суханова А.А., Суменко В.В., Шалько М.Н. 2013).

Развитие воспаления при цервицитах сопровождается системными и локальными расстройствами метаболизма, которые проявляются в дисбалансе антиоксидантной системы, снижении защитных функций иммунной системы, приводящих в конечном итоге к формированию порочных аутокаталитических кругов, которые создают условия для сохранения и прогрессирования воспаления (Gao H., Yang H., Wang C. 2017, Grosse S., Evje L., Syversen T. 2013).

Спектр лекарственных средств, применяемых при лечении цервицитов довольно широк, в основном это антибактериальные, антисептические и иммуномодулирующие средства, направленные на подавление инфекции и стимулирование репаративных процессов. При этом отмечается снижение чувствительности микробов к лекарственным препаратам (Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. 2014). Изменение биологических свойств возбудителей обуславливает трудности в проведении рационального этиотропного и патогенетически обоснованного лечения (Амидонова И.П. 2016, Beer S. 2012). Приведенные данные свидетельствуют о необходимости разработки новых методов лечения неспецифического цервицита у женщин с использованием новых типов антимикробных препаратов, изготовленных на основе нанотехнологий. Особенно актуальна разработка и внедрение методики одновременной коррекции дисбиотических и иммунометаболических нарушений при вагините и цервиците. Перспективным препаратом такого плана является новый препарат «Баксергель» на основе наносеребра.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии. «Современные технологии в диагностике, лечении, прогнозировании, профилактике заболеваний женщин с акушерской и гинекологической патологией» (2015-2018 гг) регистрационный номер № 01. 1500213.

Цель исследования: в условиях эксперимента и клиники разработать и обосновать комплексный метод терапии пациенток с неспецифическими цервицитами.

Задачи исследования:

оценить в эксперименте острую и субхроническую токсичность, кожно-резорбтивное, местно-раздражающее, сенсибилизирующее действие и кумулятивные свойства нового лекарственного средства на основе наносеребра Баксергель;

изучить в эксперименте, по данным гистоморфологических исследований, эффективность Баксергеля в терапии моделированных цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки крыс;

оценить клинические результаты использования препарата наносеребра Баксергеля отдельно и в комплексе с пероральным пробиотиком Вагилакс в патогенетической терапии неспецифического цервицита;

научно обосновать клиническую эффективность применения в комплексном лечении пациенток с цервицитом антимикробного средства Баксергеля и перорального пробиотика Вагилакса.

Объект исследования: основным объектом исследований явился новый препарат «Баксергель», полученный на основе наносеребра в условиях его местного применения при интраэпителиальных поражениях шейки матки (в эксперименте и в клинических условиях); доклинические экспериментальные исследования токсических свойств препарата наносеребра «Баксергель» проводились на базе Межвузовской научно-исследовательской лаборатории при Ташкентской медицинской академии на различных видах лабораторных животных обоего пола: 30 белых мышах, 196 белых крысах, 20 морских свинках и 3 кроликах за период 2011-2012 гг. В 2017 году проведены экспериментальные исследования на белых крысах с моделированными цервикальными интраэпителиальными поражениями шейки матки. За период с 2017 по 2018 гг во 2 клинике Ташкентской Медицинской Академии, в Центре Женского Здоровья было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 147 пациенток в возрасте от 17 до 49 лет с клинически подтверждённым диагнозом цервицит. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин без патологии шейки матки на момент исследования.

Предмет исследования: оценка эффективности лечения экспериментальных животных осуществлялась по динамике физиологических и гематологических показателей, а также цитокиновому профилю и процессам ПОЛ-АОС крови. Анализировался состав вагинального секрета, цитологической и бактериологической картины цервикального и вагинального секрета, объективных клинических признаков цервицита, кольпоскопической картины.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы экспериментальные, клинические, биохимические, статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано сокращение сроков регенерации моделированных цервикальных интраэпителиальных поражений матки при местном применении препарата, за счет оптимизации протекания регенераторного процесса в клетках и тканях;

в эксперименте установлено ускорение освобождения от микробов глубоких слоев раны, ограничение очага воспаления грануляционной тканью, стимулирование макрофагальной реакции, нормализация состава вагинального секрета, а также системы про-антиоксидантов крови;

экспериментально доказана положительная динамика цитокинового профиля крови крыс при местном лечении моделей цервикальных интраэпителиальных поражений матки;

установлено достоверное снижение интенсивности эндогенной интоксикации, нормализация свободнорадикальных процессов и баланса про- и противовоспалительных цитокинов в цервикальном секрете и в системном уровне крови у пациенток в процессе комплексного лечения неспецифического цервицита;

обоснована и клинически подтверждена комплексная терапия пациенток с цервицитами с местным использованием препарата и пробиотика как средств, обеспечивающих комплексное, многофакторное и патогенетически обоснованное воздействие.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основе проведенных экспериментальных и клинических исследований в комплексную терапию неспецифических цервицитов внедрен препарат наносеребра Баксергель;

установлена высокая клиническая эффективность и доказана целесообразность сочетания в комплексном лечении цервицитов препарата наносеребра Баксергеля и перорального пробиотика Вагилакс;

использование предлагаемых препаратов улучшает результаты лечения за счет комплексной нормализации местных и системных иммуно-метаболических процессов, восстановления микробиоценоза цервикального канала и влагалища, что приводит к сокращению сроков лечения и удлинению периода ремиссии.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных, взаимодополняющих экспериментальных, клинических, гисто-морфологических, биохимических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных животных и больных, при комплексной терапии неспецифических цервицитов с внедрением препарата наносеребра «Баксергель». Полученные данные не противоречат данным зарубежных и отечественных исследований. Заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении экспериментальных данных о сокращении сроков регенерации и предупреждении хронизации воспаления у крыс с моделированными цервикальными интраэпителиальными поражениями шейки матки при местном лечении препаратом наносеребра «Баксергель». Установлено достоверное снижение интенсивности эндогенной интоксикации, нормализация свободнорадикальных процессов и баланса про- и противовоспалительных цитокинов на местном (цервикальный секрет) и системном уровнях (кровь) у пациенток в процессе комплексного лечения препаратом наносеребра Баксергель и пробиотика Вагилакс как средств, обеспечивающих комплексное, многофакторное и патогенетически обоснованное воздействие.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на основе проведенных экспериментальных и клинических исследований в комплексную терапию неспецифических цервицитов внедрен препарат

наносеребра «Баксергель». Установлена высокая клиническая эффективность и доказана целесообразность сочетания в комплексном лечении цервицитов препарата наносеребра Баксергеля и перорального пробиотика Вагалакс. Предлагаемый комплекс улучшает результаты лечения за счет комплексной нормализации местных и системных иммуно-метаболических процессов, восстановления микробиоценоза цервикального канала и влагалища, что приводит к сокращению сроков лечения и удлинению периода ремиссии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по улучшению качества комплексного лечения пациентов с неспецифическими цервицитами в условиях эксперимента и в клинике:

Утверждены методические рекомендации «Применение препарата на основе наносеребра «Баксергеля» в гинекологической практике для лечения воспалительной патологии шейки матки неспецифического генеза» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-р/252 от 26 ноября 2018 года). Данные методические рекомендации позволили оценить эффективность препарата на основе наносеребра «Баксергеля» при местной терапии в гинекологической практике для лечения воспалительных заболеваний шейки матки неспецифического генеза.

Утверждены методические рекомендации «Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний шейки матки неспецифического генеза» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-р/252 от 26 ноября 2018 года). Данные методические рекомендации позволяют обосновать показания к комплексному подходу лечения воспалительных заболеваний шейки матки неспецифического генеза.

Полученные результаты исследования по улучшению качества диагностики и лечения неспецифических цервицитов внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в деятельность Межвузовской научно-исследовательской лаборатории при Ташкентской медицинской академии, используются в клинической деятельности Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, Городского родильного комплекса №6 г.Ташкента (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-з/242 от 21 декабря 2018 года). Внедрение основных результатов исследования привело к улучшению качества половой жизни больных, резкому снижению рецидивов, сокращению длительности курса лечения и удлинению срока ремиссии. За счет сокращения срока курса лечения и удлиннения длительности ремиссии на 24,6% снизились расходы на лечение.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических международных конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них: 9 журнальных статей, в том числе, 8 в республиканских и 1 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления патогенезе и лечении неспецифических цервицитов»** излагаются современные данные, характеризующие особенности этиопатогенеза и лечения неспецифического цервицита у женщин. Проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы. Приведены сведения о применении препаратов наносеребра в медицине.

Во второй главе **«Характеристика материалов и методов исследования патогенетической диагностики и лечения неспецифических цервицитов»** детально излагаются материал и методы исследований. Объектом экспериментальных исследований явился новый препарат «Баксергель», представляющий собой гидрогель с наночастицами серебра - 0,001% и наполнителем - карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ - 2,0%), разработанный в институте химии и физики полимеров АН РУз профессором Сарымсаковым А.А.

Доклинические экспериментальные исследования токсикологических свойств препарата наносеребра «Баксергель» проводились на базе ЦНИИЛ ТМА РУз на различных видах лабораторных животных обоего пола: 30 белых мышах, 196 белых крысах, 20 морских свинках и 3 кроликах.

Первично-токсикологическая оценка препарата включала изучение острой внутрижелудочной токсичности, кожно-резорбтивного и однократного местно-раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, оценку сенсibilизирующего действия, анафилактической активности и активной кожной анафилаксии, а также изучение местно-

раздражающего действия и кумулятивных свойств при многократном нанесении на кожу.

Показателями токсичности при экспериментальном исследовании препарата наносеребра «Баксергель» служили: поведение и выживаемость животных, время наступления смертельного исхода, появление симптомов интоксикации, местные изменения на коже, динамика массы тела, «норковый рефлекс», гексеналовый сон. Изучены также уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов периферической крови, активность щелочной фосфатазы, АСТ, АЛТ, содержание общего и прямого билирубина в сыворотке крови - тест-наборами НИИХОЛ РУз.

Для изучения возможности локального использования «Бексергеля» в гинекологической практике предварительно в эксперименте на лабораторных животных изучалась эффективность препарата в лечении моделированного цервикального интраэпителиального поражения. Животные этой серии опытов были разделены на экспериментальные группы по 25 крыс в каждой: 1 группа – истинно контрольная, интактные животные; 2 группа – животные с моделированным цервикальным интраэпителиальным поражением без лечения; 3 группа – животные с моделированным цервикальным интраэпителиальным поражением, подверженные воздействию КМЦ; 4 группа – животные с моделированным цервикальным интраэпителиальным поражением, леченные «Баксергелем».

Оценка эффективности лечения экспериментальных животных осуществлялась по динамике физиологических и гематологических показателей, а также по цитокиновому профилю и процессам ПОЛ-АОС крови; анализировался также состав вагинального секрета.

Клинические исследования, посвященные обоснованию нового метода терапии неспецифического цервицита с включением в комплексное лечение антимикробного средства «Баксергеля» и перорального пробиотика «Вагилакса», выполнялись в соответствии с принципами доказательной медицины в период с 2017 по 2018 гг. на базе 2 клиники Ташкентской Медицинской Академии в Центре Женского Здоровья. Было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 147 пациенток в возрасте от 17 до 49 лет с клинически подтвержденным диагнозом цервицит, которые методом случайной выборки были разделены на три клинические группы:

В 1 группу (группа сравнения) включено 48 пациенток, получавшим лечение по общепринятой методике лечения данной патологии, определенной «Протоколом диагностики и лечения гинекологических заболеваний» от 4 декабря 2017г. город Ташкент;

2 основная группа – в качестве местной этиотропной терапии в этой группе использован «Баксергель»;

3 основная группа – одновременно с местным использованием «Баксергеля» пациентки принимали внутрь препарат «Вагилакс».

Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин без патологии шейки матки на момент исследования.

Обследование женщин проводилось комплексно с использованием принятой в лечебных учреждениях учетно-отчетной документации.

Клиническая оценка эффективности терапии осуществлялась на основании анализа жалоб, объективных клинических признаков цервицита, кольпоскопической картины, анализа цитологической и бактериологической картины цервикального и вагинального секрета. Оценка субъективных жалоб и данных объективного обследования осуществлялась на основании визуально-аналоговой шкалы.

С целью оценки состояния антиоксидантно-прооксидантной системы пациенток определяли параметры функционирования ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы и показатели интенсивности окислительных процессов в биожидкостях – плазме крови и цервикальном секрете. Для выявления изменений в работе ферментного звена определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) (Быков И.М. 2014), каталазы (КАТ) (Грибова С.Н. 2014), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) (Захарова Н.Б. 2016).

Для оценки неферментного звена определяли концентрацию восстановленного глутатиона и содержание тиоловых групп плазмы крови (Basov A.A. 2013). Также определяли общую антиоксидантную активность амперометрическим методом (Boris R.N. 2013). Для оценки интенсивности окислительных процессов в биожидкостях определяли показатели хемилюминесценции и содержание продуктов окислительной модификации по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (Poudel M. at all 2017).

Количественную оценку продукции цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-4) осуществляли в плазме крови и в цервикальном секрете методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-варианте иммуноферментативного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «Вектор бест» (Россия).

Математическую обработку полученных результатов осуществляли по методу вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Statistika 6,0». Рассчитывались средние, относительные величины. Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Разработка и оценка нового метода комплексной терапии неспецифического цервицита»** представлены результаты первично-токсикологической и клинической оценки нового отечественного препарата на основе наносеребра «Баксергель».

Экспериментальные исследования препарата «Баксергель»: результаты экспериментальных исследований острой токсичности препарата серебра «Баксергель» показали, что максимально-переносимая доза препарата равна 2000 мг/кг массы тела, а абсолютно-смертельная – 4000 мг/кг. Средне-смертельная доза (ЛД50) препарата «Баксергель» составила 3150 (3420,5 – 2874,6) мг/кг.

Таким образом, по классификации лекарственных средств по токсичности, «Баксергель» относится к малотоксичным препаратам. Установлено отсутствие кожно-резорбтивного действия и местно-

раздражающего действия препарата на кожу и местно-раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Препарат «Баксергель» не обладает алергизирующими свойствами. По результатам экспериментальных исследований субхронической токсичности установлено, что ежедневное в течение месяца накожное нанесение препарата не приводит к появлению симптомов интоксикации и гибели животных. В течение всего срока исследований отсутствуют изменения гематологических и биохимических показателей, отражающих возможное токсическое действие на головной мозг, печень. Гистоморфологических изменений внутренних органов не обнаружено.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что препарат «Баксергель» и его компонент – карбоксиметилцеллюлоза - это малотоксичные вещества, не обладающие кожно-резорбтивным и местно-раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз, не оказывают сенсibiliзирующего и анафилактического действия, не обладают кумулятивным эффектом. Это позволило рекомендовать новый отечественный препарат «Баксергель» для широкого клинического использования в различных областях медицины, а также явилось основанием для экспериментального исследования эффективности препарата «Баксергель» в терапии моделированных цервикальных интраэпителиальных поражений шейки матки белых крыс.

После операционного вмешательства у животных всех опытных групп наблюдалась однотипная реакция на это вмешательство: повышение температуры, увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания, отмечался лейкоцитоз, компенсаторное возрастание уровня гемоглобина, умеренное снижение содержания эритроцитов и увеличение показателя эндогенной интоксикации - СМП 280.

Динамика восстановления физиологических показателей после операции определялась видом терапии: при лечении «Баксергелем» (группа 4) сроки восстановления физиологических показателей после операции опережали другие группы на 2 – 3 дня. Так, на 5-е сутки после операции температура тела в группе 4 понизилась на 1,1 °С и составила 39,3 °С против 40,4 °С в группе 2 (без лечения) и 40,1 °С в 3 группе (воздействие КМЦ); снижение частоты дыхания в группе 4 составило 110 в 1 минуту; в группе 2 – 118 и в группе 3 - 117 дыхательных движений в минуту. Полное восстановление физиологических показателей у экспериментальных животных в группе 4 происходило на 10 сутки после операции, а в группах 2 и 3 – на 15-е. Полученные результаты позволили установить, что использование нового отечественного средства «Баксергель» ускоряет нормализацию изменений физиологических и гематологических показателей у лабораторных животных: лечение модельного цервикального интраэпителиального поражения «Баксергелем» сокращает срок лечения на 3 дня. Необходимо отметить, что карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), являющаяся гелевой основой препарата, не обладает токсическими и противовоспалительными свойствами.

Интенсивность процессов ПОЛ и показатели активности отдельных представителей антиоксидантной системы крови у крыс после моделирования цервикальных поражений матки уже на 1 сутки эксперимента претерпевали изменения, направленные в сторону повышенной липопероксидации с одновременной активацией системы клеточной антирадикальной защиты. Полученные данные, характеризующие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы свидетельствуют о значимой роли дисбаланса в ее работе при развитии метаболических нарушений у крыс с моделированными интраэпителиальными поражениями матки. В течение экспериментального периода в сравниваемых группах животных наблюдалось восстановление прооксидантно-антиоксидантного баланса, синхронизированное с регенерацией поражений шейки матки. Отмечено корректирующее влияние препарата на основе наночастиц серебра на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крыс - применение «Баксергеля» позволило уменьшить выраженность нарушений в работе антиоксидантной системы и снизить интенсивность процессов свободнорадикального окисления в крови, что сопровождалось менее значимым накоплением эндотоксических субстанций в плазме крови (Рис 1 и 2).

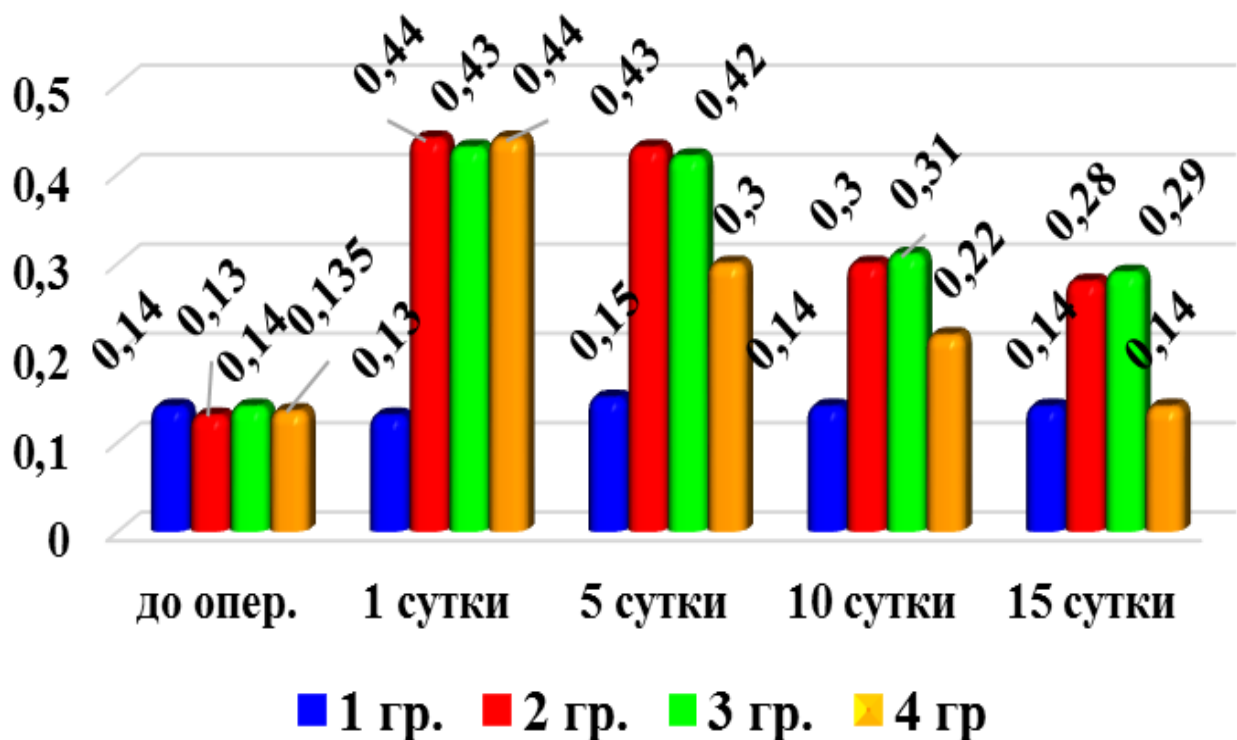


Рис. 1а. Максимальная вспышка хемолуминисценции

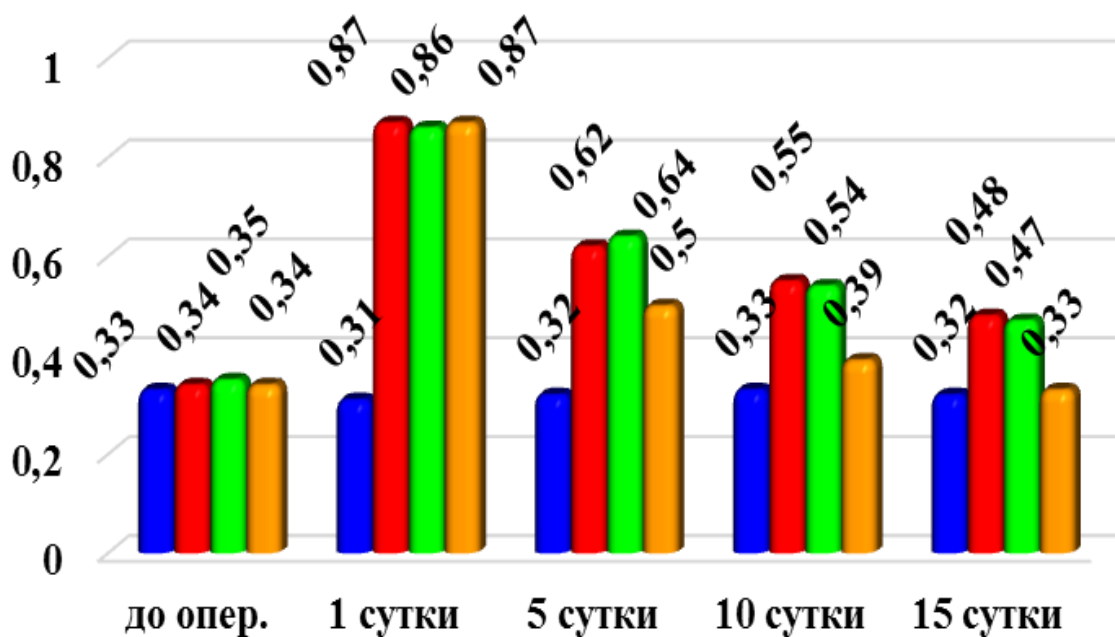


Рис. 1б. Площадь хемолюминисценции

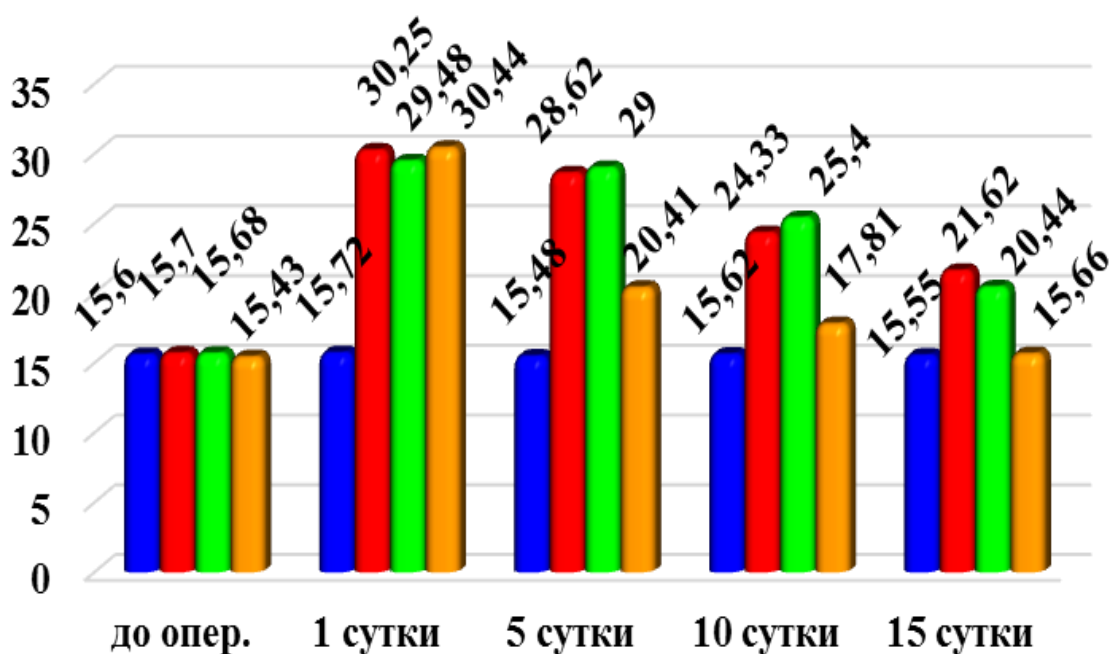


Рис. 1в. Т- барбитуровое число

Рис. 1. Динамика интенсивности свободнорадикальных процессов в сравниваемых группах (в % по отношению к контролю).

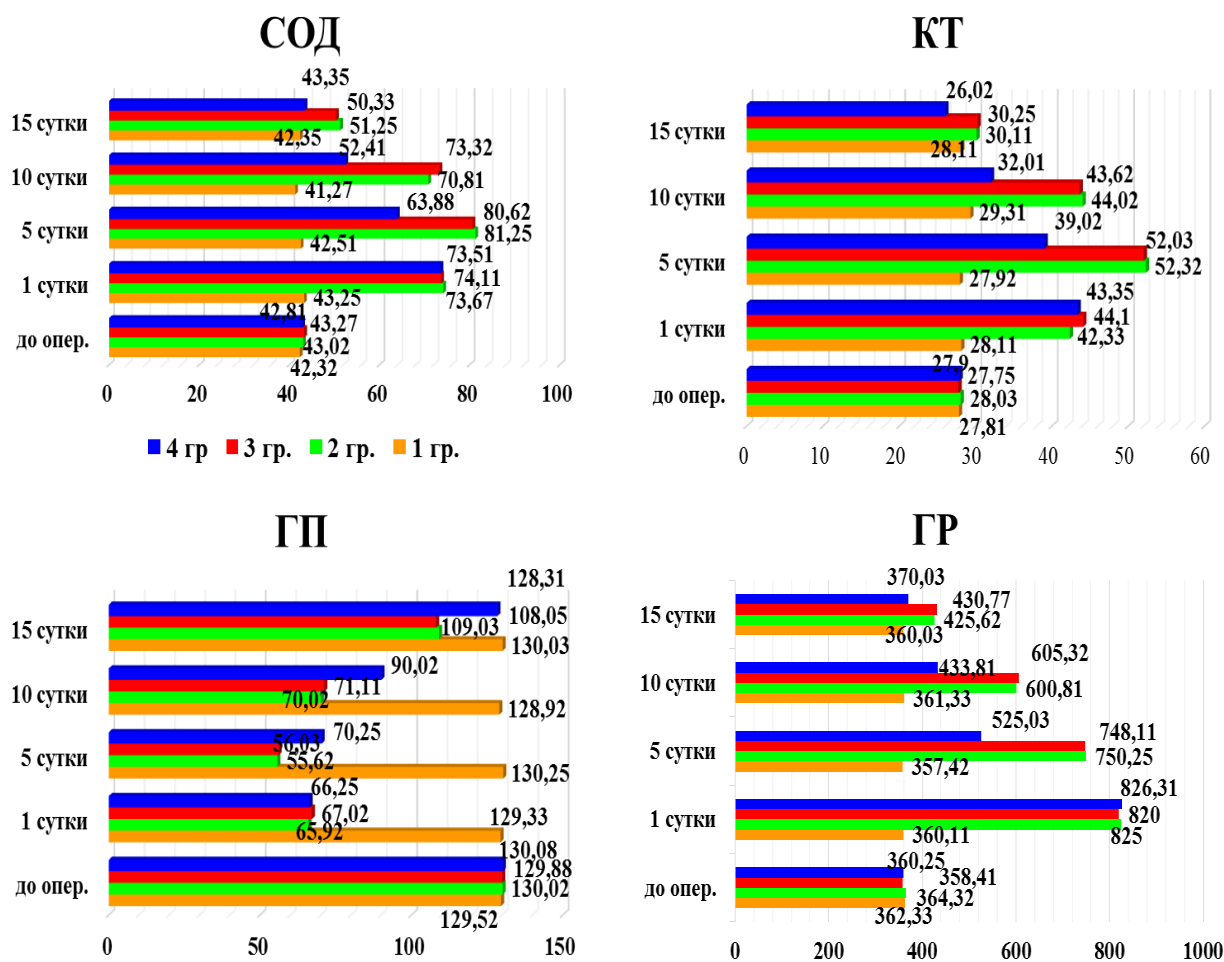


Рис. 2. Показатели функционирования антиоксидантной системы крови крыс в динамике эксперимента (в % по отношению к контролю)

Течение раневого процесса у крыс с моделированным цервикальным интраэпителиальным поражением матки характеризуется длительным повышением содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), а также компенсаторным увеличением концентрации противовоспалительных ИЛ-4 и И-10 медиаторов на протяжении периода заживления эрозивно-язвенного цервикального поражения.

Наиболее достоверная информация о балансе цитокинов может быть получена при анализе соотношений противо/провоспалительных медиаторов.

Анализ соотношения противовоспалительных/провоспалительных цитокинов на 15 сутки эксперимента во 2-й и 3-ей группах животных показал, что регистрируется дисбаланс цитокинов с преобладанием провоспалительных медиаторов; при этом коэффициент отношения ИЛ4 / ФНО α превышает значения 1 группы (интактные животные в 1,64-1,44 раза; ИЛ4 / ИЛ-1 β - в 8,57 – 8,57 раза, ИЛ4/ИЛ6 – в 3,1-3,30 раза ниже показателей группы контроля; соответствующие отношения к ИЛ-10 составили 1,60 – 1,52; 8,83 – 1,85 и 3,11 – 3,46 раза соответственно (Рис.

3). В этот период исследований в 4 группе экспериментальных животных коэффициент соотношения противо-провоспалительных цитокинов не имел значимых различий с величинами контрольной группы. Данный факт указывает на высокую эффективность препарата наносеребра «Баксергеля». Применение лекарственного средства с антибактериальным и регенерирующим эффектом для лечения моделированной эрозии шейки матки приводит к нормализации баланса цитокинов: снижению содержания провоспалительных медиаторов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 к 10-м суткам и увеличению концентрации противовоспалительных - ИЛ-4 и ИЛ-10 – к 15 суткам, что сопровождается положительной динамикой процессов заживления.

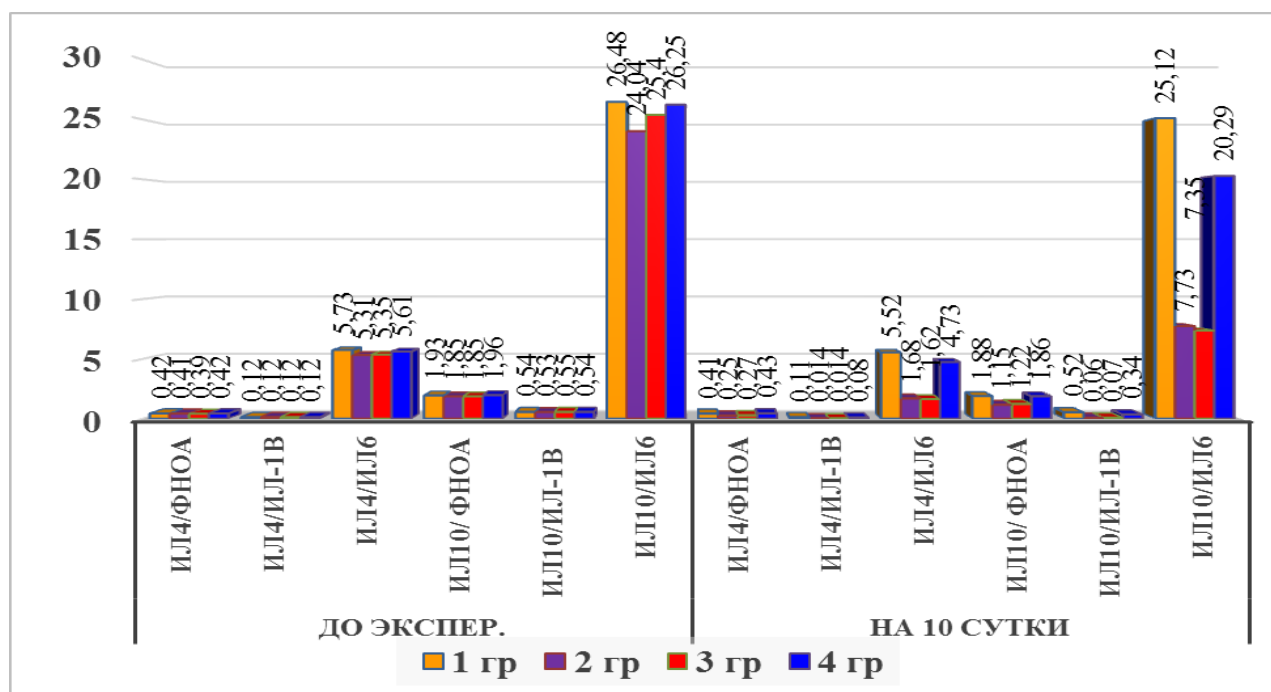


Рис 3. Коэффициент соотношения противо к провоспалительным цитокином в сыворотки крови крыс

При **визуальной оценке** местных изменений цервикального интраэпителиального поражения матки после операционного периода у неоперированных животных (группа 1) отсутствовали видимые морфологические изменения, слизистая шейки матки розовая, гладкая. У оперированных животных (2, 3 и 4 группы) на 1 сутки после операции на слизистой шейки матки обнаруживается дефект в виде язвы, отек тканей вокруг операционного дефекта, воспалительный валик, в центре кровавый сгусток, неполный подход сальника к язве.

На 5 сутки после операции у животных 2 и 3 групп морфологическая картина послеоперационной эрозии не имела существенных различий с 1 днем, имело место замещение язвенного дефекта сальником, в этот период в 4 группе отмечалось образование мягкого рубца и плотно спаянный сальник на ножке;

15 сутки – в 4–ей группе отмечено восстановление поверхности матки до нормы без отёка и воспаления, неплотный сальник, у животных 2 и 3 группы – мягкий рубец и неплотный сальник.

При гисто-морфологическом изучении структурной организации экспериментального цервикального интраэпителиального поражения матки у крыс из группы интактного контроля (1 группа) наблюдалось соответствие ее физиологической норме.

У животных всех опытных групп до начала лечения был сформирован дефект шейки матки, заполненный клеточно-тканевым детритом, в толще стромы имеется крупный очаг фибринозно-гнойного воспаления с густой лейкоцитарной инфильтрацией и большим количеством кокков, расположенных диффузно и образующих скопления. В прилежащей к очагу воспаления ткани на фоне лейкоцитарной инфильтрации наблюдалась пролиферация фибробластов.

У самок 2 группы (животные с моделью воспалительного процесса в шейке матки без лечения) и 3 группы (воздействие КМЦ) при микроскопическом изучении обнаруживались различные по размеру и глубине эрозивные дефекты эпителия, поверхность которых была заполнена клеточным детритом, слоем фибрина и некротическими массами.

Гистоморфологическая картина эрозии шейки матки у крыс-самок, лечившихся Баксергелем уже в 1 сутки характеризовалась появлением очагов регенерации в виде активации плоскоклеточной метаплазии клеток стромы, отмечался структурно-функциональный метаболизм клеточных популяций. Выявляются митотически делящиеся клетки с цитоплазматическим матриксом различной электронной плоскости.

На 5-й день после операции у животных всех групп дефект распространялся в ткань шейки матки. На поверхности дефекта сформирован струп из клеточно-тканевого детрита, под который с краев раны подрастал листок эпителия. Сформированный дефект заполнен белковыми массами, густо инфильтрированными лейкоцитами. Во всех группах в очаги фибринозно-гнойного воспаления обнаружено большое количество кокков, расположенных диффузно и скоплениями.

В 4 - ей группе (лечение «Баксергелем») вокруг очага воспаления обнаруживалось полнокровие сосудов и пролиферация фибробластов. В очаге воспаления и в окружающих грануляциях – большое количество макрофагов с кокками в цитоплазме, что свидетельствует о выраженном фагоцитозе. В группе без лечения (2 группа) и при лечении КМЦ (3 группа) очаг ограничивался молодой грануляционной тканью.

На 10 – е сутки наблюдения в 4 группе (лечение «Баксергелем») отмечается усиление регенераторной активности эпителия, свидетельствующее о заживлении поверхности эрозии, происходила дальнейшая эпителизация участка воспаления, наблюдалось снижение количества лейкоцитов в экссудате и ограничение очага созревающей грануляционной тканью. Кокки встречались не повсеместно, диффузно и в незначительных количествах. У животных 2 и 4 групп раневой дефект был

заполнен созревающими грануляциями, встречались единичные макрофаги с кокками в цитоплазме; по краям дефекта напозлали листки эпителия.

Через 15 суток после начала эксперимента в 4 группе животных происходила почти полная эпителизация и замещение эрозивного дефекта созревающей грануляционной тканью в которой встречались единичные макрофаги и кокки эпителий, покрывающий слизистую шейки-многослойный плоский, неороговевающий. Воспалительная инфильтрация в подслизистом слое отсутствует, в нем просматриваются коллагеновые соединительно-тканые волокна и единичные лейкоциты и капилляры, к этому сроку наблюдения во 2 и 3 ей группах сохранялись очаги воспаления, заполненные организующимися белковыми массами, в которых встречались скопления лейкоцитов и небольшие количества кокков.

Регенерацию моделированного цервикального интраэпителиального поражения оценивали по составу влагалищного мазка. Восстановление состава влагалищного мазка после операции в 4 группе опережало 2 и 3 группы на 2 – дня ($P \leq 0,05$), полная нормализация влагалищного мазка в 4 группе регистрировалась на 10 сутки ($P \leq 0,05$), восстановление состава мазков у животных 2 и 3 групп происходило к 15 суткам после операции.

Результаты комплексных морфологических, гисто-морфологических исследований, изучения морфологического состава клеточного инфильтрата и анализа вагинального секрета свидетельствуют о том, что применение препарата «Баксергель» способствует активной элиминации микроорганизмов из раны, стимулирует макрофагальную реакцию и фагоцитарную способность макрофагов, что приводит к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации, ограничению очага воспаления созревающей грануляционной тканью и купированию признаков локального инфекционно-воспалительного процесса.

Результаты эксперимента послужили основанием для изучения эффективности препарата в топическом лечении неспецифических воспалительных заболеваний шейки матки у женщин.

Оценка клинической эффективности препарата «Баксергель»:

до лечения в группах сравнения клинически и цитологически диагностировалась воспалительная патология шейки матки неспецифического генеза – цервицит. Цитокиновый профиль отделяемого цервикального канала и крови у пациенток в сравниваемых группах до начала лечения характеризовался повышением провоспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ – 1 β и ИЛ-6) и компенсаторным увеличением противоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) с отчётливо выраженным дисбалансом цитокинового профиля в сторону провоспалительного звена. Соответствующий анализ ПОЛ - АОС демонстрировал увеличение концентрации продуктов ПОЛ (МВХЛ, ПХЛ и ТБЧ) на фоне недостаточности компенсаторного повышения активности ферментов АОС (СОД, КАТ, ГП и ОАО). Клиническая оценка результатов лечения показала, что средняя суммарная эффективность использования «Баксергеля» при лечении неспецифических цервицитов превосходит стандартную терапию

более чем на 23,08%; а включение в лечение «Вагилакса» увеличивало эффективность более чем на 31,98%. Включение в комплексное лечение «Баксергеля» приводит к достоверному снижению длительности лечения с $7,7 \pm 0,32$ дней в 1 группе сравнения до $6,02 \pm 0,25$ дней при применении «Баксергеля» ($P \leq 0,05$) (2 группа) и до $5,04 \pm 0,16$ ($P \leq 0,05$) при включении в комплексное лечение «Вагилакса» (3-группа); соответствующая динамика частоты рецидивов составила $3,5 \pm 0,12$; $2,63 \pm 0,11$ ($P \leq 0,05$) и $1,82 \pm 0,07$ ($P \leq 0,05$); а длительности лечения рецидивов $6,30 \pm 0,28$ дней; $4,71 \pm 0,18$ ($P \leq 0,05$) дней и $3,5 \pm 0,14$ ($P \leq 0,05$) дней. Средняя суммарная эффективность лечения по динамике нормализации цитокинового профиля во 2-ой основной группе превосходила 1-ую группу сравнения в крови на более чем 15,11%; в цервикальном секрете – более чем на 25,39%; соответствующие превышения у пациенток 3-е основной группы составили – 13,74% и 23,50%; а восстановление смещения коэффициента противовоспалительные / провоспалительные цитокины в крови более чем на 20,08% - 38,90% и на 9,28% - 28,61%. Средняя суммарная эффективность лечения по динамике процессов ПОЛ-АОС во 2-ой основной группе превосходила группу сравнения в крови более чем на 16,31%; в цервикальном секрете – более чем на 19,74%; соответствующие превышения в 3 основной группе составили - 27,86% и 31,70%.

Полученные нами данные аргументируют целесообразность местного использования «Баксергеля» и системного применения «Вагилакса» в гинекологической практике в комплексе с другими лечебно-профилактическими мероприятиями при терапии неспецифических заболеваний шейки матки, протекающих с нарушениями микробиоценоза и требующих длительного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Комплексное лечение неспецифического цервицита в условиях эксперимента и в клинике» сформулированы следующие выводы:

1. По результатам токсикологических исследований препарат наносеребра «Баксергель» относится к малотоксичным препаратам (средне-смертельная доза (ЛД₅₀) 3150 (3420,5 - 2874,6) мг/кг), не обладает резорбтивным и местно-раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз, не оказывает сенсibiliзирующего и анафилактического действия, не имеет кумулятивного эффекта, не оказывает влияния на физиологические и гематологические показатели лабораторных животных; токсическое действие препарата на морфологию внутренних органов отсутствуют.

2. Морфологическое и гистологическое изучение регенерации моделированных цервикальных интраэпителиальных поражений шейки

матки крыс при их лечении «Баксергелем» выявило положительное действие препарата на течение раневого процесса, что выразилось в ускорении темпов регенерации, сокращении сроков экссудации, очищении поверхности моделированного интраэпителиального поражения, рассасывании инфильтрата и появлении грануляций, что позволило сократить сроки регенерации.

3. Подтверждено влияние цервицита на нарастание эндогенной интоксикации, активизацию свободнорадикальных процессов и дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону нарастания провоспалительных медиаторов на местном (цервикальный секрет) и системном уровнях (кровь) уровнях.

4. Лечение неспецифического цервицита «Баксергелем» приводит к положительной динамике иммуно-метаболических процессов крови и цервикального секрета: суммарная эффективность нормализации баланса процессов ПОЛ-АОС крови при изолированном применении «Баксергеля» более чем на 16,31% превышает эффективность стандартной терапии; цервикального секрета – более чем на 19,74%; а в комбинации с «Вагилаксом» - соответственно на 27,86% и на 31,70%; восстановления баланса цитокинов, соответственно на 20,08% и на 38,90%.

5. Патогенетически обоснованное комплексное лечение неспецифического цервицита «Баксергелем» и «Баксергелем» в комбинации с «Вагилаксом» повышает клинические результаты стандартной терапии: средняя суммарная клиническая эффективность использования «Баксергеля» при лечении неспецифических цервицитов превосходит стандартную терапию более чем в 1.5 раза, а включение в лечение «Вагилакса» увеличивает эффективность более чем в 2 раза; регистрируется достоверное снижение длительности лечения на 1,68 и 2,66 дня соответственно; частоты рецидивов в 1,33 – 1,92 раза и длительности лечения рецидивов на 1,59 и 2,80 дня.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KAMILOVA IRODA ABDURASULOVNA

**COMPREHENSIVE TREATMENT OF NONSPECIFIC CERVICITIS IN
EXPERIMENTAL CONDITIONS AND IN THE CLINIC**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology
14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministries of the Republic of Uzbekistan in number № B2018.2 PhD/Tib611

Doctoral dissertation is carried out in Tashkent Institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (uzbek, russian and english (resume)) in placed on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Informative-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific leaders:

Karimov Khamid Yakubovich

Doctor of medical sciences, professor

Pakhomova Janna Yevgenevna

Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Saidov A`lonur Bakhtinurovich

Doctor of medical sciences

Niyazmetov Rakhmatulla Ermatovich

Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Samarkand State medical institute

Defense will take place « _____ » _____ 2019 at ____ at the meeting of one-time Scientific Council number DSc.27.06.2017.Tib.30.03 in the Tashkent medical academy at address: (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail. tma2005@mail.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre of Tashkent medical academy № _____ it is possible to review it in IRC (100109, Republic Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Phone/fax: (99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2019 year
(mailing report № _____ on « _____ » _____ 2019 year)

G.I.Shaykhova

Chairman of one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

N.J.Ermatov

Scientific secretary of one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, docent

B.U.Iriskulov

Chairman of scientific seminar under one-time scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work in terms of the experiment and clinic, develop and justify a comprehensive method of treating patients with non-specific cervicitis.

The object of the scientific research the main object of research was the new drug "Baksergel", obtained on the basis of nano-silver in terms of its local use for intraepithelial lesions of the cervix (in the experiment and in clinical conditions); Preclinical experimental studies of the toxic properties of the preparation of Baksergel nanosilver were carried out on the basis of the Intercollegiate Research Laboratory at the Tashkent Medical Academy on various types of laboratory animals of both sexes: 30 white mice, 196 white rats, 20 guinea pigs and 3 rabbits for the period 2011-2012 . In 2017, experimental studies were conducted on white rats with simulated cervical intraepithelial lesions of the cervix. During the period from 2017 to 2018, the 2nd clinic of the Tashkent Medical Academy, at the Women's Health Center conducted a comprehensive clinical and laboratory examination and treatment of 147 patients aged from 17 to 49 years old with a clinically confirmed diagnosis of cervicitis. The control group consisted of 30 practically healthy women without cervical pathology at the time of the study.

The scientific novelty of the research is to obtain the following results: reduction of terms of regeneration of simulated cervical intraepithelial lesions of the uterus with local use of the drug, due to optimization of the regenerative process in cells and tissues;

in the experiment, the acceleration of the release of microbes from the deep wound layers, the restriction of the inflammatory focus by granulation tissue, the stimulation of the macrophage reaction, the normalization of the vaginal secretion, and the pro-antioxidant system of the blood;

experimentally proved the positive dynamics of the cytokine profile of the blood of rats in the local treatment of models of cervical intraepithelial lesions of the uterus;

a significant decrease in the intensity of endogenous intoxication, the normalization of free radical processes and the balance of pro - and anti-inflammatory cytokines in the cervical secretion and in the systemic level of blood in patients during the complex treatment of nonspecific cervicitis;

complex therapy of patients with cervicitis with local use of the drug and probiotic as a means of providing a comprehensive, multifactorial and pathogenetically substantiated effect is substantiated and clinically confirmed.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on improving the quality of complex treatment of patients with non-specific cervicitis in the experiment and in the clinic:

Approved guidelines for the use of the drug on the basis of nanosilver "Baksergelya" in gynecological practice for the treatment of inflammatory pathology of the cervix of nonspecific genesis These guidelines made it possible to evaluate the effectiveness of the drug on the basis of the Baxergel nanosilver

during local therapy in gynecological practice for the treatment of inflammatory diseases of the cervix of nonspecific origin.

Approved methodological recommendations "Comprehensive approach to the treatment of inflammatory diseases of the cervix uteri non-specific origin" (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n / p 252 dated November 26, 2018). These guidelines allow to substantiate the indications for a comprehensive approach to the treatment of inflammatory diseases of the cervix uteri.

The results of the study to improve the quality of diagnosis and treatment of nonspecific cervicitis are implemented in practical health care, in particular, in the activities of the Interuniversity Research Laboratory at the Tashkent Medical Academy, used in the clinical activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology, City Maternity Hospital № 6 of Tashkent city (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 242 of 21 December 2018). The introduction of the main results of the study led to an improvement in the quality of the sexual life of patients, a sharp decrease in relapses, a reduction in the duration of the course of treatment and a prolongation of the period of remission. By reducing the duration of the course of treatment and lengthening the duration of remission, the cost of treatment decreased by 24.6%.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations, list of used literature and applications. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Камилова И.А., Любенцова О.В. Динамика цитокинового профиля крови крыс при лечении модели цервикальных интраэпителиальных поражений матки препаратом наносеребра // Ўзбекистон тиббиёт журнали – Тошкент, 2018. -№3. С. 80-85. (14.00.00; № 8)

2. Каримов Х.Я., Пахомова Ж.Е. Характеристика системы цитокинов и ее роль в патогенезе цервицитов шейки матки // Ўзбекистон тиббиёт журнали – Тошкент, 2018. -№3. С. 2-7. (14.00.00; № 8)

3. Камилова И.А., Пахомова Ж.Е. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и цервикального секрета у пациенток с неспецифическими воспалительными заболеваниями шейки матки // Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. – Тошкент, 2018. №2. С. 83-89. (14.00.00; № 1)

4. Камилова И.А., Любенцова О.В. Функциональное состояние прооксидантно- антиоксидантной системы крови у крыс при моделировании цервикальных интраэпителиальных поражении матки и их лечение препаратом наносеребра «Баксергель» // Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. – Тошкент, 2018. №2. С.75-83. (14.00.00; № 1)

5. Камилова И.А., Азизова Ф.Х., Любенцова О.В. Экспериментальное обоснование гисто – морфологической эффективности противовоспалительной терапии моделированного цервикального интраэпителиального поражения матки крыс // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2018. №1-2. С. 47-52. (14.00.00; № 14)

6. Камилова И.А., Любенцова О.В., Сарымсаков А.А., Юнусов Х.Э. Влияние противовоспалительной терапии на физиологические и гематологические показатели лабораторных животных с моделированным цервикальным интраэпителиальным поражением матки // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2018. №1-2. - С. 52-59. (14.00.00; № 14)

7. Kamilova I.A., Yunusov Rh.E., Sarymsakov A.A., Horizons and challenges of the silver nanoparticles application in the practical medicine (review paper) // European science review, Austria. Vienna. №7-8. - 2018, - P. 116-121. (14.00.00; № 19)

8. Камилова И.А. Исследование острой и субхронической токсичности лекарственного средства Баксергель // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2018. № 3. – С. 82-88. (14.00.00; № 13)

9. Камилова И.А. Современные аспекты этиопатогенеза неспецифического цервицита // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2018. № 4. – С. 25-31. (14.00.00; № 13)

II бўлим (II часть; part II)

10. Пахомова Ж.Е., Камилоа И.А., Состояние цитокинового профиля в патогенезе цервицитов шейки матки // Proceeding of the IV International Scientific and Practical Conference. International Trends in Science and Technology. July 31, 2018, Warsaw, Poland. P. 34-38.

11. Pakhomova J.E., Kamilova I.A., Clinical assessment of integrated treatment of neck of womb nonspecific cervicitis // 5th International Conference on Innovations and Development Patterns in Technical and Natural Sciences. 20th October, 2018, New York. P. 20-25.

12. Камилова И.А. Экспериментальное обоснование применения нового препарата Баксергель при воспалительных заболеваниях шейки матки неспецифического генеза // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. XX Международная научно-практическая конференция. – Пенза, 2019. – С. 24-25.

13. Камилова И.А. Показатели цитокинового профиля и системы ПОЛ-АОС при применении препарата Баксергель у женщин с неспецифическими цервицитами // Инновационные подходы в современной науке. XI международной научно-практической конференции. – Москва, 2019. - №4(40). – С. 68-70.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.
(4 январь 2019йил)



Разрешено к печати: 5 февраль 2019 года
Объем – 3.2 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0207 -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru