

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИСМАИЛОВ БАХОДИР АБДИМУСАЕВИЧ

**ЖИГАР ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ХИРУРГИЯСИДА «ГЕПРОЦЕЛ» ҚОН
ТЎХТАТУВЧИ ҚОПЛАМАНИНГ САМАРАСИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.27 – Хирургия

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

ТОШКЕНТ - 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации

Contents of dissertation abstract of doctoral dissertation

Исмиалов Баходир Абдимусаевич

Жигар экспериментал хирургиясида «Гепроцел» кон тўхтатувчи
копламининг самарасини баҳолаш..... 3

Исмаилов Баходир Абдимусаевич

Оценка эффективности гемостатического покрытия «Гепроцел» в
экспериментальной хирургии печени..... 19

Ismailov Bakhodir Abdimisaeovich

Assessing the efficacy of the hemostatic covering «Heprocel» in the
experimental surgery of liver..... 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 39

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.49.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК В.ВОҲИДОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИСМАИЛОВ БАХОДИР АБДИМУСАЕВИЧ

**ЖИГАР ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ХИРУРГИЯСИДА «ГЕПРОЦЕЛ» ҚОН
ТЎХТАТУВЧИ ҚОПЛАМАНИНГ САМАРАСИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.27 – Хирургия

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

ТОШКЕНТ - 2019

Фалсафа доктори (Doctor of Philosophy) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2019.2.PhD/Tib514рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация “Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази” ДМ сида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.rscs.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Садиков Рустам Аббарович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Хакимов Мурод Шавкатович тиббиёт фанлари доктори, профессор Арипова Назира Ўктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	«Б.В. Петровский номидаги Россия хирургия илмий маркази» Федерал давлат илмий бюджет муассасаси (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиётмаркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.49.01рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru, Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази мажлислар зали).

Диссертация билан Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиётмарказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (83-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент шаҳри Кичик ҳалқа йўли 10-уй. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

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

Ф.Г. Назиров

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

А.Х. Бабаджанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В. Девятков

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «қорин бўшлиғи паренхиматоз аъзолари жарроҳлигида қон кетишини тўхтатиш энг оғир ва ҳалокатли асоратлар келтириб чиқарувчи мураккаб муаммолардан бир бўлиб қолмоқда ва бунда операциядан кейин қорин бўшлиғи ичи қон кетишининг частотаси 4,2% дан 10% гача ҳамда ўлим кўрсаткичи 0,3% дан 10% гачани ташкил этади»¹. Қорин бўшлиғи паренхиматоз аъзолари бўйича энг мураккаб аралашувлардан бири жигардаги амалиётлар бўлиб, у амалиёт вақтида қон йўқотишларнинг юқори частотаси билан кечади ва бу эса, бир томондан, магистрал артериялар ва веналар яхлитлигининг бузилиши, бошқа томондан эса, аъзо паренхимаси билан қон томирларнинг яқин алоқада эканлиги туфайли капилляр-паренхиматоз қон кетишининг юқори частотаси юз беради. «Бунда жигарнинг анатомик ёки атипик резекциялари амалиёт вақтида қон кетиш билан боғлиқ амалиётдан кейинги асоратларнинг юқори даражаси билан биргаликда келади ва бу 4,1% дан 47,7% гачани ташкил этади»². Жигардаги амалиётлар вақтида қон кетишини тўхтатишнинг кўплаб усуллари мавжуд бўлса-да, аммо таклиф этилган ва қўлланаётган усуллар бир қатор камчиликларга эга. Бинобарин, сўнгги ўн йилликлар мобайнида гемостатикларнинг турли гуруҳлари тақдим этилган. Уларнинг кўпчилиги паст гемостатик фаоллик фонида заиф адгезив қобилятга эга бўлиб, бу эса аъзога қопламафиксациясини талаб қилади, бу эса, кўшимча шикастланишни келтириб чиқаради ва бунинг натижасида паренхиматоз қон кетиши кучаяди. Шу муносабат билан ихтисослаштирилган тиббий маҳсулотлар ва ноёб биоматериалларни ўзлаштириш бўйича изланиш ва тадқиқотлар олиб бориш ва ишлаб чиқариш бугунги кунда етакчи йўналишга айланиб қолди.

Жаҳон амалиётида айни кунда иммун фаолликка эга бўлмаган, биологик тўқималарга мувофиқ келган ва умуман танага зарар бермасдан биологик ёйилувчанлик қобилятига эга бўлган идеал биоматериалларни яратиш энг долзарб тадқиқотлардан бўлиб қолмоқда. Тўқималар ва аъзолар хужайралари функцияларига эга бўлган сунъий ёки келиб чиқиши биологик бўлган материалларни ёки қўллаш ҳудудида хужайралар билан уйғунлашиб кета оладиган биосунъий материал ва аъзоларни технологик қидириш ишлари олиб борилмоқда. Токсик, аллергик ва яллиғланувчи таъсир кўрсатмайдиган, фермент тизимларини фаоллаштиришга қодир, қоннинг оксил ва шаклли элементларига салбий таъсир кўрсатмайдиган; антиген ва канцероген фаолликка эга бўлмаган, шунингдек, исталмаган кальцификация ва биодеградация жараёнида ўзининг тиббий-техник хусусиятларини

¹Morelli L., Guadagni S., Nroia E., Mranco G.DI., Palmeri M., Carpili G., Isidoro C.D, Pisano R. Use of a novel multi-purpose sponge for laparoscopic surgery: Does it have special relevance to robotically-assisted laparoscopic surgery // *PMCID: PMC5022510* 2016 Oct-Dec; 12(4): 315–320.

²Xie X, Li D, Su C, Cong W, Mo X, Hou G, Wang C. Functionalized Biomimetic Composite Nanofibrous Scaffolds with Antibacterial and Hemostatic Efficacy for Facilitating Wound Healing. // *J Biomed Nanotechnol.* 2019 Jun 1;15(6):1267-1279.

ўзгартирмайдиган гемомоскелувчи тиббиёт маҳсулотларини ишлаб чиқиш каби масалалар энг долзарб масалалар бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва кўламини сезиларли даражада кенгайтириш бўйича кенг кўламли мақсадли чора-тадбирлар қабул қилинмоқда. Бу йўналишда, хусусан, гепатопанкреатобилиар худудда патологияси бўлган беморларни жарроҳлик даволаш натижаларини яхшилашда сезиларли ижобий натижаларга эришилган. Соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган мақсадли чора-тадбирларга қарамай, бугунги кунда, шу жумладан, жарроҳлик соҳасида ҳам ўз ечимини кутаётган қатор масалалар мавжуд. «2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси»да аҳолининг тўлақонли ҳаёт фаолиятини таъминлаш учун уларнинг заиф тоифаларига тиббий-ижтимоий ёрдам тизимини ривожлантириш ва такомиллаштириш юзасидан кўпгина вазифалар қўйилди³. Шунга мувофиқ равишда, жигар шикастланишининг экспериментал моделида янги гемостатик қопламани ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш тадқиқотнинг энг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 ноябрдаги ПФ-5229-сонли "Фармацевтика тармоғини бошқариш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018йил 23 январдаги ПҚ-3489-сонли "Дори воситалари ва тиббиёт буюмларини ишлаб чиқариш ва импорт қилишни янада тартибга солиш чора-тадбирлари тўғрисида"ги ва 2018йил 14февралдаги ПҚ-3532-сонли "Фармацевтика соҳасини жадал ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида"ги қарорлари, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатлар ижросини бажаришга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация иши VI "Тиббиёт ва фармакология" Республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишига мувофиқ тарзда амалга оширилди.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда дунёда янги гемостатик воситаларни ишлаб чиқиш ва уларни клиник амалиётга татбиқ этишга қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Jiang X.⁴га кўра, «идеал гемостатик восита қон кетишини тез тўхтатиш қобилиятига, биомослашувчанликка эга бўлиши, осонгина ёйилиб кетиши ва жароҳатнинг битишига салбий таъсир кўрсатмаслиги, битиш жараёнини тезлаштириши керак». «Гепатобилиар жарроҳликда маҳаллий гемостатик воситаларга

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947- сонли Фармони, ЎзР Қонун Ҳужжатлари тўплами 2017 йил.

⁴Jiang X, Wang Y, Fan D, Zhu C, Liu L, Duan Z. A novel human-like collagen hemostatic sponge with uniform morphology, good biodegradability and biocompatibility. // J Biomater Appl. 2017 Mar;31(8):1099-1107.

талаблар ишончли гемостазни таъминлаши, ҳеч қандай салбий таъсир кўрсатмаслиги, яра юзаси битишини жадаллаштириши, тез биодеградацияга эга бўлиши, "арзон" тан нархда» бўлишидадир⁵. Udangawa R.N.⁶ га кўра, «қон тўхтатувчи қопламалар бўйича тадқиқотлар стандартлаштириш асосида паренхиматоз аъзолар жарроҳлигида гемостазга эришиш учун юқори гемостатик фаоллик, биологик инертлик, биологик парчаланувчи воситалари лаборатория шароитларида ва «in vivo» тажрибаларида ишлаб чиқиши керак».

Паренхиматоз қон кетишининг тўхтатишга оид натижаларнинг қониқарли эмаслиги билан боғлиқ бўлган амалиёт вақтида ва ундан кейинги асоратларни камайтириш зарурати амалиётдан кейинги қон кетиш хавфини камайтириш учун янги гемостатик воситаларни яратишга туртки бўлди. Tsiklidis E.⁷ бошчилигидаги тадқиқотчилар «жарроҳ катта юзалардан диффуз капилляр қон кетишларда чокларнинг бириккан жойларини кесишда, коагулопатия ва тромбоцитлар дисфункциясига бўйсунмайдиган тўқималарнинг кўринмас манбаларидан қон кетишида гемостазнинг самарали усулини қўллаши лозим», деб тасдиқлайди. Yang X.⁸ бошчилигидаги тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, «in vivo» ишлатиладиган гемостатик материал яхши механик мустаҳкамликка, юқори сорбцион ҳажмга ва адгезияга эга бўлиши керак, улар орасида тез гемостатик фаоллик, биомослашувчанлик, енгил абсорбция, яра битиши лаёқати жуда муҳим ҳисобланади. Полимер материаллардан тайёрланган имплантлар ишлаб чиқаришнинг технологик жиҳати ва биологик материалларнинг иштирок этмаслиги туфайли катта қизиқиш уйғотмоқда. Целлюлозадан тиббиётда боғлаш материали сифатида фойдаланишнинг узок йиллик тажрибаси, целлюлозани биодеградацияланувчи полимерлар қилиб қайта ишлаш имконини беради, жарроҳлик учун янги поликомпозицион имплантларни ишлаб чиқариш истиқболларини очади.

Адабиётларда олиб борилган таҳлиллар шуни кўрсатмоқдаки, ҳозирги вақтда паренхиматоз аъзоларда жарроҳлик амалиётлардаги даволаш-диагностика тактикаси замонавий соғлиқни сақлашнинг долзарб ва ҳали охиригача ҳал қилинмаган муаммоларидан бири эканлигидан далолат беради. Муаммонинг ҳолатини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, самарали маҳаллий гемостатик воситалардан фойдаланишгача бўлган ҳолатга қадар паренхиматоз қон кетиш билан асоратланган гемостазнинг амалиёт вақтидаги натижаси жиддий мураккабликни юзага келтиради. Бугунги кунда

⁵Rehni A.K., Shukla V., Navarro Quero H., Bidot C.Jr., Haase C.R., Crane E.A.A., Patel S.G., Koch S., Ahn Y.S., Jy W., Dave K.R. // Preclinical Evaluation of Safety and Biodistribution of Red Cell Microparticles: A Novel Hemostatic Agent. // 2019 Apr 29:1074248419838512.1-10

⁶Udangawa R.N., Mikael P.E., Mancinelli C., Chapman C., Willard C.F., Simmons T.J., Linhardt R.J. // Novel Cellulose-Halloysite Hemostatic Nanocomposite Fibers with a Dramatic Reduction in Human Plasma Coagulation Time. // 2019 May 1;11(17):15447-15456.

⁷Tsiklidis E, Sinno T, Diamond S. // Coagulopathy implications using a multiscale model of traumatic bleeding matching macro and microcirculation. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019 Apr 12:1-25

⁸Yang X., Liu W., Li N., Wang M., Liang B., Ullah I., Luis Neve A., Feng Y., Chen H., Shi C. // Design and development of polysaccharide hemostatic materials and their hemostatic mechanism. // Biomater Sci. 2017 Nov 21;5(12):2357-2368.

Ўзбекистонда мавжуд бўлган импорт дори-дармонлари шаҳар ва туман бўғинларининг умумхирургик стационари даражасида мавжуд эмаслигини, қон кетишни тўхтатиш учун бир қатор сабабларга кўра қўлланиладиган усуллар кам истиқболга эга эканлигини ҳисобга олиб, маҳаллий гемостатик материалларни ишлаб чиқиш ва ишлаб чиқариш учун келгусида тадқиқотлар олиб боришни тақозо этади.

Диссертация мавзуси диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида АДСС–15.3.7 «Хирургияда тўқималарни мустаҳкамлаш ва герметизациялаш учун янги полимер қопламалар самарадорлигини ишлаб чиқиш ва баҳолаш» (2015-2017 й.й.) мавзуси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади жигар шикастланишининг экспериментал моделида гемостатик қоплама «Гепроцел»ни ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

«Гепроцел» қопламининг физик-кимёвий хоссалари ва қон тўхтатиш фаоллигини ўрганиш;

кичик ва йирик лаборатория жониворларида «Surgicel fibrillar» билан «Гепроцел» қопламасининг қон тўхтатиш самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш;

«Surgicel fibrillar»га нисбатан қиёслаганда гемостатик қоплама «Гепроцел»дан фойдаланилганда қайта қон кетиш хавф частотасини аниқлаш;

«Surgicel fibrillar» муқобили билан «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламасининг биологик парчаланишни қиёсий таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти: «Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази» Давлат муассасаси экспериментал хирургия бўлимида 2017-2018 йилларда ўтказилган экспериментал тадқиқотлар натижалари. Бир қатор экспериментлар ўтказилди: 170 та «in vitro» ва 82 та «in vivo» (72 та каламуш ва 10 та ит).

Тадқиқотнинг предмети: аралаш капилляр-паренхиматоз қон кетиши билан жигар жарроҳлик жароҳати моделида гемостазга эришиш учун «Гепроцел» гемостатик қопламани қўллашнинг натижаларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари: тадқиқот жараёнида физик (адгезияни ўлчаш, водород кўрсаткичини аниқлаш, таркибидагикалцийни аниқлаш), умумий клиник (умумий қон текшируви, қон ивиши вақти, коагулограмма), токсикологик (ўткир ошқозон ичи, ўткир қорин ичи, сурункали қорин ичи токсиклиги, маҳаллий таъсирлантириш хусусияти) тадқиқотнинг морфологик ва статистик усуллари.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

пахта целлюлозасидан олинган композит полимер материаллардан

биосўрилувчан қон тўхтатувчи хирургик воситани олиш усули ишлаб чиқилган;

зарарланиш ҳудудида тикланиш жараёнларнинг яхшиланиши билан «Гепроцел» қопламасининг етарли қон тўхтатиш самараси ўлароқ, биологик тўқималарга юқори даражада адгезивлиги исботланган;

жарроҳлик зарарлангансоҳада яллиғланиш жараёнининг камайишига ёрдам берувчи қон тўхтатувчи қопламанинг кальций ионларининг рухсат этилган концентрацияси, шунингдек, оптимал рН кўрсаткичи аниқланган;

эксперимент шароитида «Гепроцел» янги қон тўхтатувчи қопламасининг биологик хавфсизлиги аниқланган ва токсиклик, таъсирлантириш, аллергик таъсир йўқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

жигардан паренхиматоз қон кетишини самарли тўхтатиш имконини берувчи янги маҳаллий қон тўхтатувчи қоплама таклиф этилган;

жигар жароҳатининг экспериментал модели ва гистоморфологик тадқиқотларда аралаш паренхиматоз қон кетишдаянги «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламасининг юқори самараси исботланган;

ишлаб чиқилган қон тўхтатувчи воситанинг муқобилларига нисбатан жигар тўқимасига юқори адгезивлик билан бир қаторда қисқа вақтда биосўрилишга эгалиги ва жарроҳлик жароҳати соҳасида тикланишни яхшилаш ҳусусияти исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончилиги замонавий илмий-амалий тасаввурлар ва гемостазга ёндашувлар билан асосланади. Натижалар замонавий математик статистика усуллари, масалан, Стъюдент мезонлари ва ишонч оралиғи ва ишонч эҳтимоллигини ҳисоблаш билан ўзгарувчан таҳлил ёрдамида қайта ишланган натижаларга асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ишнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, натижалар нафақат амалиётдан кейинги муаммоларни ҳал қилишда, балки аралаш паренхиматоз қон кетиш билан жигар шикастланганда амалиёт вақтида қон кетишни тўхтатишда ҳам муҳим рол ўйнайди, юқори қон тўхтатиш самарасига, биологик тўқималарга адгезивликка, шунингдек биоинерт ва жароҳат соҳасида тикланиш ҳусусияти яхшилانган янги «Гепроцел» полимер қопламаси ишлаб чиқилган.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, токсик, кумулятив ва сенсбиллаштирувчи ҳусусиятларга эга бўлмаган янги маҳаллий қон тўхтатувчи восита таклиф этиган бўлиб, унингжигар жароҳатининг экспериментал моделида аралаш паренхиматоз қон кетишидаяқори самарадорлиги асослаб берилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Жигар жарроҳлигида «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламаси самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари асосида:

ишлаб чиқилган «Биосўрилувчан қон тўхтатувчи хирургик восита»га Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (IAP 05906-сон;

24.04.2015 й.). Тавсия этилган янги қон тўхтатувчи қопламанинг татбиқ этилиши аралаш ва капилляр қон кетишли жигар жароҳатларида қон тўхтатиш самарасини ошириш имконини берган;

«Жарроҳликда маҳаллий қон тўхтатувчи қоплама «Гепроцел»дан фойдаланиш»услугий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 ноябрдаги 8н-д/232-сон маълумотномаси). Янги қон тўхтатувчи имплантатнинг татбиқ этилиши жигар тўқимасидан паренхиматоз қон кетишни тўхтатиш натижаларини яхшилаш имконини берган;

жигар жарроҳлигида гемостатик қоплама самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятига, хусусан, Республика шoshiлинч тиббий ёрдам илмий марказининг Андижон филиалига ва Самарқанд давлат тиббиёт институтининг 1-клиникасига (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 ноябрдаги 8н-д/232-сонли маълумотномаси) татбиқ этилган. Янги қон тўхтатувчи қопламанинг татбиқ этилиши ишончли қон тўхтатишни таъминлаш, жарроҳлик амалиёти вақтида қайта қон кетиш ҳавфини 22% дан 5,6% гача камайтириш ва яллиғланиш жараёни ва биологик сўрилиш даврини $52,5 \pm 5,1$ дан $20,1 \pm 2,4$ кунгача камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 8 та илмий-амалий анжуманларда: жумладан, 4 та халқаро ва 4 та республика илмий конференцияларида маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 30 та илмий иш, 10 та журнал мақолалари чоп этилган, улардан 8 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган республика ва 2 таси хорижий журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўрт боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Матн материалининг ҳажми 108 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва мавзуси тавсифланади, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинади, амалиётга татбиқ этилган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилади, нашр этилган ишлар ва диссертация структураси ҳақида маълумот берилади.

Диссертациянинг **"Гемостатик воситалар хусусиятлари, самарадорлиги, биологик баҳолаш"** деб номланган биринчи бобида жигар шикастланганда гемостазга эришиш учун маҳаллий қон тўхтатувчи воситаларни қўллаш бўйича муаммолар моҳиятини очиб берувчи адабиётлар шарҳи тақдим этилган, шунингдек турли материаллардаги мавжуд

муаммолар, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган. Ушбу бобда муаммонинг ҳолати, жигардан фаол қон кетишида идеал гемостатик воситани танлаш, гемостаз ва қон тўхтатувчи воситаларга эришишнинг замонавий усуллари, шунингдек, жарроҳлик гепатологияси амалиётидаги янги қон тўхтатувчи материалларни ўрганиш ва уларни жорий этиш масалалари келтирилган.

Диссертациянинг **"Материалларнинг клиник хусусиятлари ва фойдаланилган тадқиқот усуллари"** деб номланган иккинчи бобида экспериментал клиник материаллар, клиник ва инструментал тадқиқот усуллари умумий тавсифи берилган.

Тадқиқот учун асос бўлиб «Sergicel fibrillar» аппликацион гемостатик материали ва «Гепроцел» қон тўхтатувчи композицион полимер қопламалари хизмат қилди. «In vitro» ва «in vivo» тадқиқотлари ўтказилди.

«In vitro» тадқиқотларда адгезиянинг кучи, калций ионларининг чиқиши ва концентрацияси, водород кўрсаткичи аниқланди.

«In vivo» экспериментал тадқиқотлар 72 та 180-200 г. вазндаги жайдари эркак каламушларда ва 7-15 кг. вазнга эга бўлган ҳар икки жинсдаги 10 та жайдари итларда амалга оширилади.

Жониворлар икки гуруҳга бўлинган. I гуруҳ – «Surgicel fibrillar» қўлланилган таққослаш гуруҳи (каламушлар – 36та, итлар – 5та), II гуруҳ – гемостатик имплантат «Гепроцел» қўлланилган асосий гуруҳ (каламушлар – 36та, итлар – 5та). Жигар диафрагмал юзасида жойлашган барча жониворларда паренхиматоз қон кетишига мос келадиган жигар юза яраси моделлаштирилди.

«Surgicel fibrillar» ва «Гепроцел» қон тўхтатувчи материалларни қўллаш орқали экспериментал паренхиматоз қон кетиши тўхтатилди.

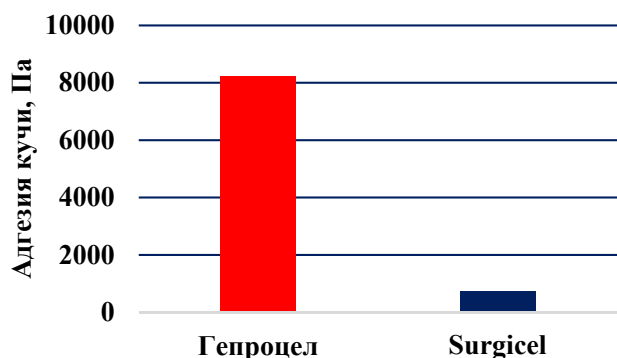
Тадқиқот комплекси умумий клиник лаборатория тадқиқот усуллари ва морфологик тадқиқотларни ўз ичига олган. Олинган натижалар натижаларнинг ишончилигини баҳолашга урғу берилиб, статистик жиҳатдан қайта ишланди.

Диссертациянинг **"Физик-кимёвий хусусиятларнинг қиёсий хусусиятлари"** деб номланган учинчи боби «in vitro» тадқиқотига бағишланган.

«In vitro» тадқиқотлари натижалари «Гепроцел» қон тўхтатувчи қоплама қон тўхтатишга эришиш учун муҳим бўлган юқори адгезив хусусиятларга эга эканлигини аниқлаш имконини берди (расм 1), Калций ионларининг юқори концентрациясини ўз ичига олади ва нейтрал рН (расм 2)га эга.

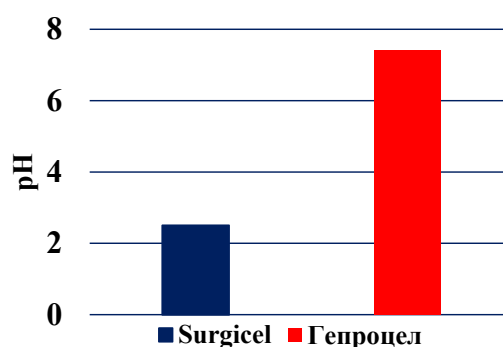
Юқори адгезия ва калций ионларининг узоқ муддатли тарқалиши фибрин қуйқасининг шаклланиши туфайли қон ивишининг тезлашишига олиб келади ва нейтрал рН организм тўқимавий ва жавоб реакциясини келтириб чиқармайди. «Гепроцел» қон тўхтатувчи композицион полимер қопламасидан фойдаланилганда «in vitro» табиий қоннинг умумий коагуляцион фаоллигини оширади, бу эса қопламада гемостатик хусусиятлар мавжудлигини кўрсатади. Гематологик тадқиқотлар натижасида «Гепроцел»

қон тўхтатувчи қопламаси ишончли гемостазни таъминлаши, организмнинг умумий яллиғланиш тизимига салбий таъсир кўрсатмаслиги ва лейкоцитларнинг ошишига олиб келиши аниқланди.



Қон тўхтатувчи материаллар

Расм 1. Адгезия кучининг кўрсаткичи шакл

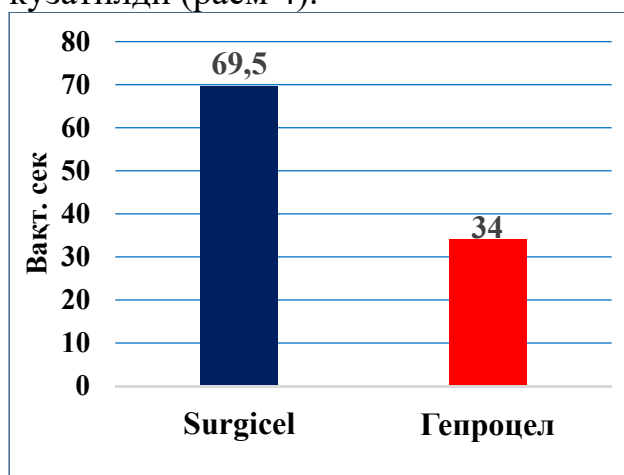


Водород кўрсаткичи

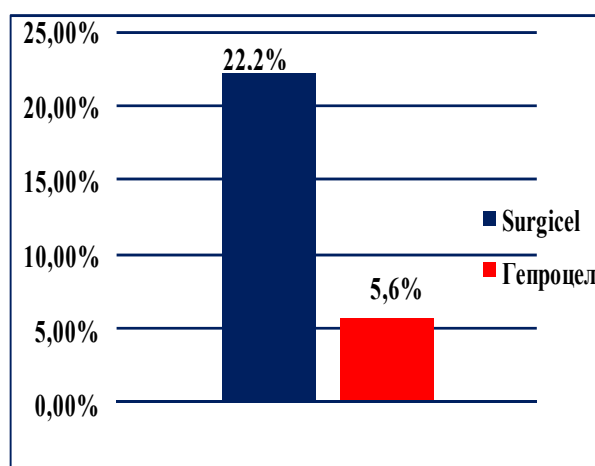
Расм 2. pH кўрсаткичи

Диссертациянинг “Жигар шикастланиши модели экспериментида гемостатик материалларнинг самарадорлигини қиёсий баҳолаш” деб номланган тўртинчи боби майда ва йирик ҳайвонларда жигарни жарроҳлик шикастлаш моделида «Гепроцел» ва «Surgicel fibrillar» қон тўхтатувчи материаллардан фойдаланган ҳолда қиёсий «in vivo» тадқиқотларига бағишланган.

Ўтказилган тадқиқотлар майда экспериментал жониворларнинг асосий гуруҳида «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламадан фойдаланилганда 34,0 сонияда гемостазга эришилди, «Surgicel fibrillar» қўлланилганда эса 69,5 сонияда гемостазга эришилди (расм 3). «Гепроцел» қон тўхтатувчи қоплама қўлланилганда интраоперацион кузатишда майда экспериментал ҳайвонларда қайта қон кетиш 2 (5,6%) ҳолатда, «Surgicel fibrillar» аппликацион қон тўхтатувчи материал қўлланилганда қайта қон кетиши – 8 (22,2%) ҳолатларда кузатилди (расм 4).



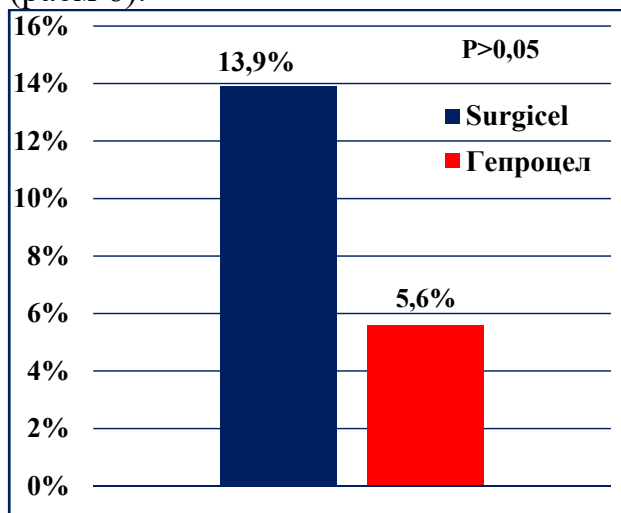
Расм 3. Майда жониворларда гемостаз вақти



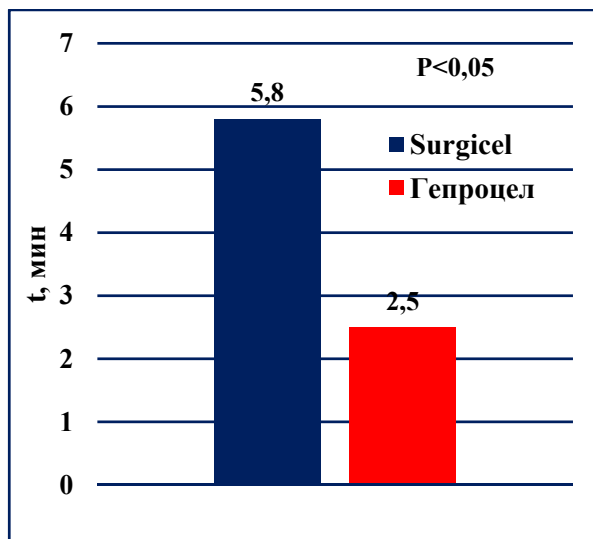
Расм 4. Жониворларда қон кетиши рецидиви

«Гепроцел» қон тўхтатувчи қоплама қўлланилгандан кейин ўлим - 2 та (5,6%) ҳолатда, «Surgicel fibrillar» аппликацион материали қўлланганда эса 5 та (13,9%) ҳолатда кузатилди (расм 5).

Йирик экспериментал жониворларда «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламадан фойдаланилганда асосий гуруҳда гемостаз вақти 2,5 дақиқага етди, «Surgicel fibrillar» қўлланилганда эса гемостаз вақти - 5,8 дақиқага етди. (расм 6).

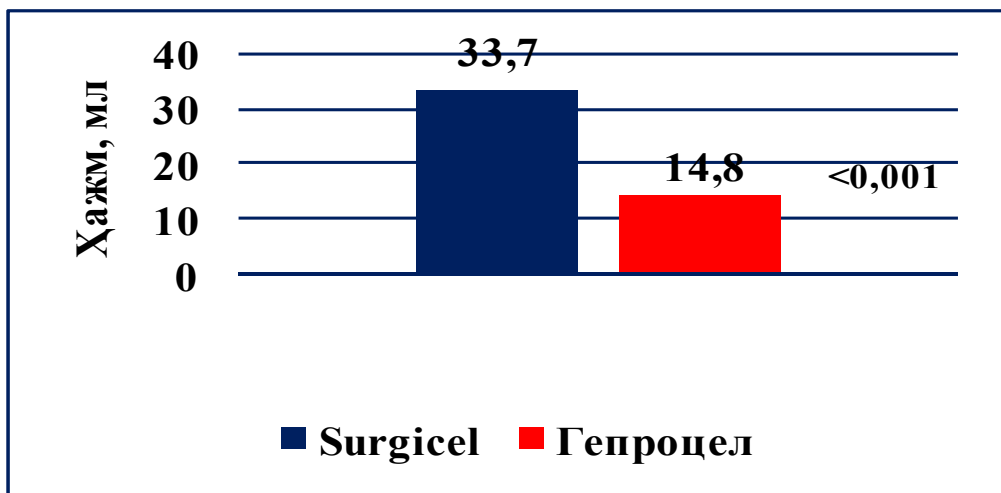


Расм 5. Ўлим ҳолатларининг частотаси



Расм 6. Йирик жониворларда гемостазларни баҳолаш

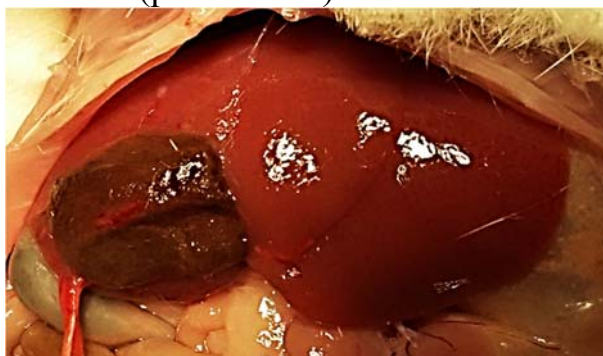
Асосий гуруҳда «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламадан фойдаланиш пайтида йирик экспериментал ҳайвонларда қон йўқотиш ҳажми 14,8 мл.ни, «Surgicel fibrillar» қўлланилганда 33,7мл.ни ташкил этди (расм 7) .



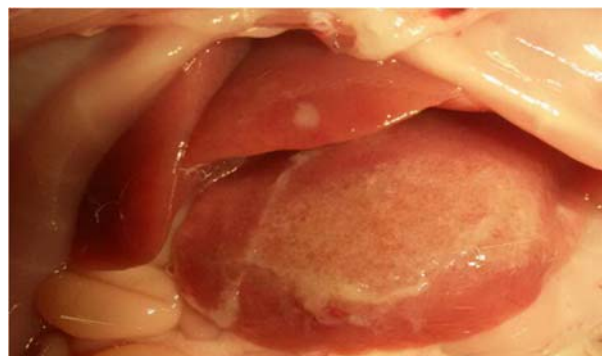
Расм 7. Жониворлар қон йўқотишини баҳолаш

Қиёсий макроскопик текширувда «Surgicel fibrillar» қўлланилган гуруҳда 3 кунлик кузатишда толаларнинг шишиши ва енгил битишиш жараёни пайдо бўлиши билан ўлчамларнинг катталаниши қайд этилган. Жигарнинг жароҳат юзасида Гепроцелни қўллашда яллиғланиш жараёни сиз тасма қопламасининг шаклланиши қайд этилган (расм 8-9).

«Surgicel fibrillar» қўлланилган жониворларда кузатишнинг 14 кунда қорин бўшлиғиқон тўхтатувчи материал соҳасида битишишлар шаккланиши билан катта яллиғланиш жараёни пайдо бўлди. Кузтишнинг худди шу муддатида жигарнинг яра юзасида аниқ Гепроцел резорбцияси жараёни қайд этилган (расм 10-11).



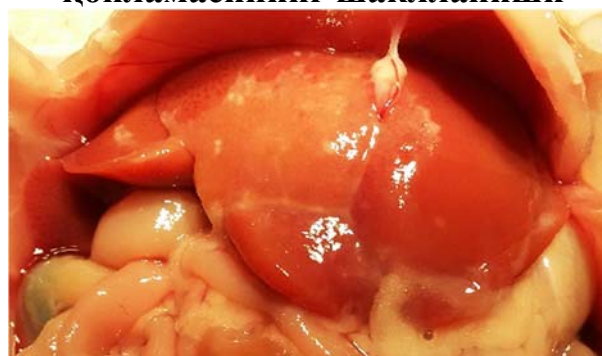
Расм 8. Surgicel қопламасини толалари шишиши



Расм 9. Гепроцел пленкасимон қопламасининг шаклланиши

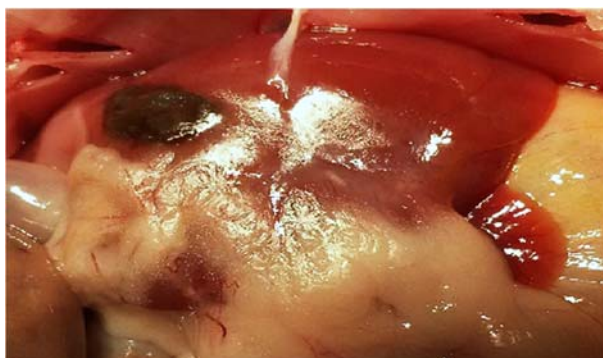


Расм 10. Битишма жараёни шаклланиши



Расм 11. Жигар яра юзаси регенерацияси

Жигарнинг яра юзасида кузатувнинг 30-кунда Surgicel структурасининг ўлчами сезиларли бўлмаган даражада камайиши билан сақланиб қолиши, шунингдек, яллиғланиш жараёнининг мўътадил пасайиши қайд этилган. Шу вақт ичида, жигар яра юзасида Гепроцел ишлатилган ҳайвонларда мўътадил чандиқ ўзгаришлар шаклланиши билан қон тўхтатувчиқопламанинг тўлиқ резорбцияси қайд этилган(расм 12-13).

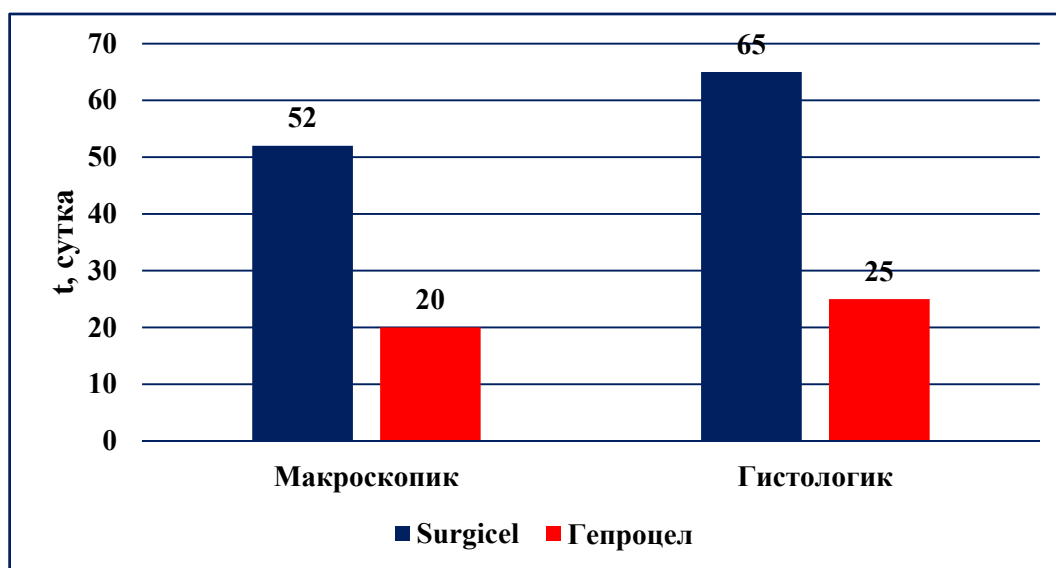


Расм 12. Surgicel ўлчамининг сезилмас даражада камайиши



Расм 13. Жигар жароҳати юзасида чандиқли ўзгариши

Макроскопик текширувда «Surgicel fibrillar» аппликацион қон тўхтатувчи материални сўрилиш муддати муддати 52 суткани ташкил этди, Гепроцел 20 суткани ташкил этди. Гистологик тадқиқотда Surgicel fibrillar 65 кун мобайнида сўрилади, Гепроцел эса 25 кун мобайнида сўрилади (расм 14).



Расм 14. Сўрилиш муддатлари

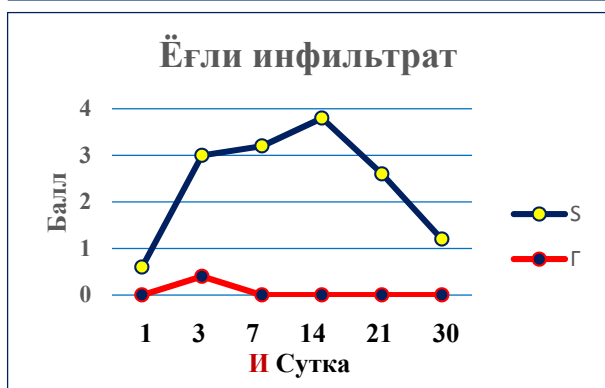
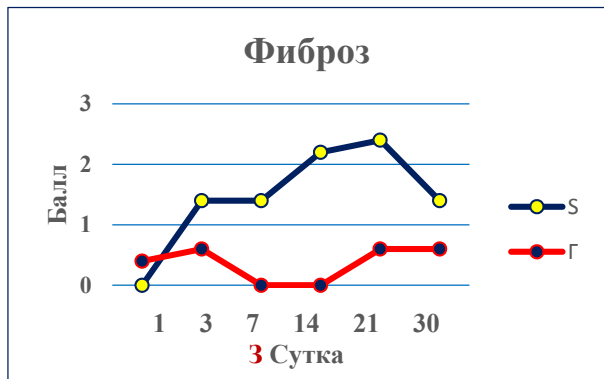
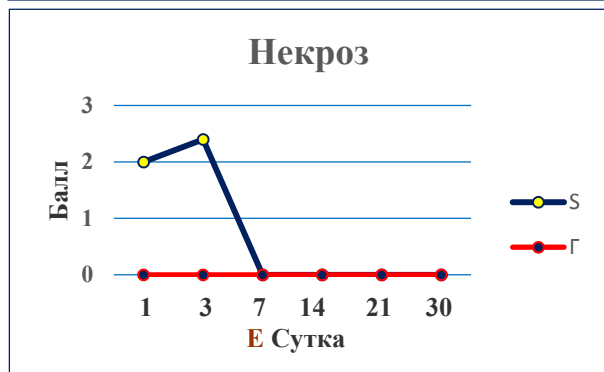
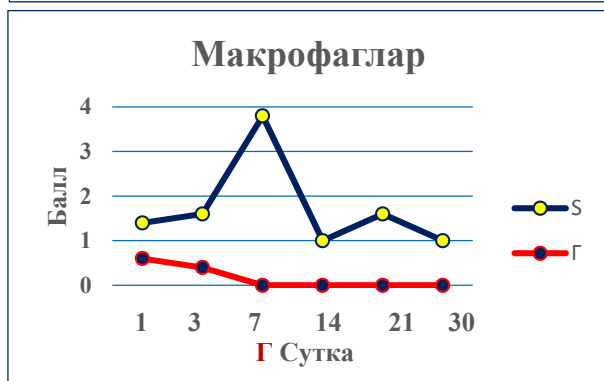
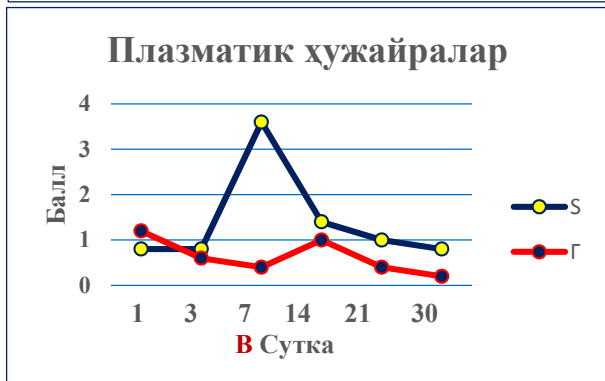
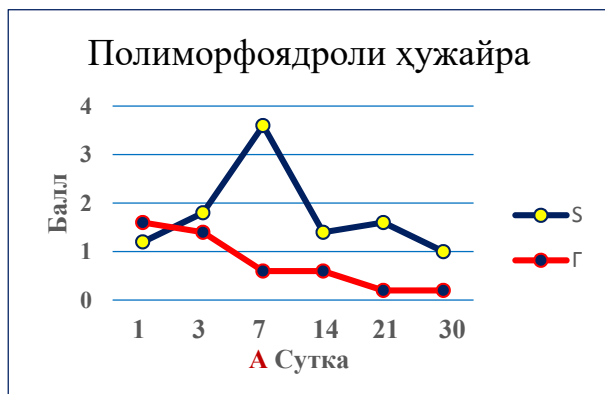
«Гепроцел» қон тўхтатувчи қоплама қўлланганда морфологик тадқиқот натижалари кузатишнинг барча босқичларида паст тўқима ва жавоб реакциясига эга бўлди, полиморф-ядроли хужайранинг ярим-миқдорий баҳоси 1, 3, 7, 14, 21 суткаларида таққосолаш гуруҳига нисбатда 1 ва 3 суткада тўқимавий реакция ишончли бўлмади ($>0,05$). 7, 14, 21 ва 30 кунлик натижалар «Surgicel fibrillar» ($<0,001$, 0,05, 0,01, 0,05)га нисбатан 6, 2,3, 8 ва 5 марта яхшироқ бўлди. ($>0,05$) (расм 15).

«Surgicel fibrillar» нисбатида «Гепроцел» дан фойдаланган ҳолда лимфоцитларнинг учраши бўйича тўқима реакциясини баҳолаш натижалари экспериментнинг 7 ва 21-суткаларида лимфоцитларни қиёсий баҳолаш натижалари 4 ва 2,5 мартадан кам бўлган ва ишончли ($<0,001$, 0,05) фарқга эга бўлган, бошқа кузатув муддатларида баҳолаш сезиларли бўлмаган ($>0,05$) кўрсаткичларни ташкил этган.

«Гепроцел» қўллангандан кейин плазма хужайралари лимфоцитлар каби гистологик баҳолаш 7 ва 21-суткада 18 ва 2,5 марта энг яхши натижаларга эга бўлди ва «Surgicel fibrillar» га нисбатан сезиларли ($<0,001$, 0,05) кўрсаткичларга эга бўлди. Бошқа пайтларда кўрсаткичлар аҳамиятга эга бўлмади ($>0,05$).

Барча кузатув вақтларида организмнинг «Гепроцел» га макрофаг реакцияси «Surgicel fibrillar»га нисбатан жуда кам бўлди.

Гемостатик имплантат «Гепроцел»дан фойдаланган ҳолда улкан хужайраларни баҳолаш «Surgicel fibrillar» қўлланган гигант хужайралар гуруҳи билан солиштирилганда тажриабнинг 14-суткасида энг яхши кўрсаткичга эга бўлди ва аҳамият касб этди ($<0,001$).



Расм 15. Тўқималар ва организмнинг гемостатик материалларга жавоб бериш вақтида хужайралардаги динамик ўзгаришлар кўрсаткичлари: S - "Surgicel fibrillar", Г - «Гепроцел». А. полиморф ядро хужайралари. Б. Лимфоцитлар. Б. Плазма хужайралари. Макрофаглар Д. улкан хужайралар. Е. Некроз. Ж. Неоваскуляризация. З. тўқима фибрози. И. ёғ инфилтрацияси

«Гепроцел» гемостатик имплантат қўллангандан кейин тўқима реакцияси кузатувнинг барча муддатларида учрамади. «Surgicel fibrillar» дан фойдаланган ҳолда таққослаш гуруҳида тўқима некрози кузатувнинг 3 кунинда қайд этилди, баҳолаш натижалари ишончли ($<0,01$).

«Surgicel fibrillar» да тўқималар неоваскуларизациясининг юқори морфологик баҳоси кузатувнинг 7, 14 ва 21- кунларида кузатилди; «Гепроцел» нинг баҳоси 3 барабар яхши ва 2,4 марта ишончли ($<0,01$ ва $0,001$) бўлди.

Фиброз ўқима шаклланиши бўйича жавоб реакциясининг гистологик тадқиқотида асосий гуруҳда «Гепроцел» қўлланганда экспериментнинг 7, 14, 21 ва 30-кунинда «Surgicel fibrillar»га таққослаганда фиброз шаклланиши ($<0,001$) қайд этилди.

Шундай қилиб, жигарнинг зарарланган юзасида паренхиматоз қон кетишини тўхтатиш учун «Гепроцел» гемостатик қопламасидан фойдаланганда самарали гемостаз қайд этилди; интра ва операциядан кейинги асоратлар кузатилмади.

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламаси «Surgicel fibrillar» га нисбатан яққол гемостатик фаолликка эга; статистик жиҳатдан таққослаш гуруҳига нисбатан ишончилилик фарқи ($p<0,001$) гемостазни 2 марта тезроқ тезлаштиради. Аралаш характердаги кучли қон кетиши билан атипик жигар резекцияси моделида «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламанинг «Surgicel fibrillar»га қараганда кўпроқ яққол гемостатик фаолликка эга эканлигини кўрсатди, гемостазни таққослаш гуруҳига нисбатан 2,3 марта тезроқ тезлаштиради ($p<0,001$).

«Surgicel fibrillar»дан фойдалангандан сўнг таққослаш гуруҳида майда экспериментал ҳайвонларда жигар шикастланганда гемостатик қоплама «Гепроцел» ($p<0,05$) ишлатилган асосий гуруҳга нисбатан 8 марта кўпроқ ($22,2\pm 7,0\%$) ҳолларда қон кетиши қайд этилди. Гепроцел гемостатик қоплама қўлланганда қон йўқотиш ҳажми «Surgicel fibrillar»га нисбатан 2,3 марта кам бўлди ($p<0,001$).

Гемостатик материаллардан фойдаланилгандан кейин паренхиматоз қон кетиши билан жигар зарарланиши модели ўлим ҳолатлари частотасининг баҳолаш натижалари гемостатик қоплама «Гепроцел» қўлланилганда ўлим ҳолати «Surgicel fibrillar» қўлланилганига нисбатан 2 марта кам кузатилган, деб кўрсатди.

Гемостатик қоплама «Гепроцел» қўлланилгандан барча кузатув муддатларида тўқима некрози шаклида тўқима реакцияси учрамади. «Surgicel fibrillar»дан фойдаланилган ҳолда таққослаш гуруҳида тўқималарнинг некрози кузатувнинг 3-кунинда қайд этилган, баҳолаш натижалари ишончли ($<0,01$).

ХУЛОСА

1. Целлюлозани ишлаб чиқаришни йўлга қўйиш билан янги, оригинал қон тўхтатувчи қоплама ишлаб чиқилди ва у «Гепроцел» расмий савдо номи билан рўйхатдан ўтказилди.

2. Тадқиқотнинг физик-кимёвий кўрсаткичлар натижалари шуни кўрсатдики, «Гепроцел» адгезияси - $8241,8 \pm 313,8$ Па; «Surgicel fibrillar» аппликацион қон тўхтатувчи материалнинг адгезияси $725,2 \pm 108,5$ Па ($p < 0,001$); «Гепроцел» қон тўхтатувчи қопламаси рН - $7,35 \pm 0,02$, «Surgicel fibrillar»да эса рН - $2,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); «Гепроцел»да калций ионларининг таркиби- $1,63 \pm 0,14$ ммол/л ва «Surgicel fibrillar»да эса $0,71 \pm 0,05$ ммол/л ($p < 0,001$)ни ташкил этди.

3. Майда жониворларда таққослама экспериментал тадқиқотнинг жигар жароҳати моделида «Гепроцел» ёрдамида $34,0 \pm 2,5$ сониядада гемостазга эришилди, «Surgicel fibrillar» қўлланганда $-69,5 \pm 5,5$ сонияда ($p < 0,001$) гемостазга эришилди.

4. «Гепроцел» қўлланган йирик жониворлар жигар атипик резекциясида $151,0 \pm 10,3$ сония мобайнида ($p < 0,001$) гемостазга эришилган бўлса, «Surgicel fibrillar» қопламаси қўлланилганда - $347,0 \pm 19,7$ сония мобайнида ($p < 0,001$) гемостазга эришилди.

5. «Гепроцел»дан фойдаланилганда қайта қон кетиш ҳавфи $5,6 \pm 3,9\%$ ни, «Surgicel fibrillar» қўлланилганда $22,2 \pm 7,0\%$ ($p < 0,05$)ни ташкил этди, ўз навбатида биологик парчаланиш муддати ишончли даражада камайган эди - $20,1 \pm 2,4$ сутка $52,5 \pm 5,1$ суткагамос ҳоланта ($p < 0,001$) қарши.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.49.01 ПРИ
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА ИТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА В.ВАХИДОВА**

ИСМАИЛОВ БАХОДИР АБДИМУСАЕВИЧ

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОКРЫТИЯ
«ГЕПРОЦЕЛ» В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПЕЧЕНИ**

14.00.27 – Хирургия

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.2.PhD/Tib514

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова.

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

Научный консультант:

Садыков Рустам Абрарович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хакимов Мурод Шавкатович
доктор медицинских наук, профессор

Арипова Назира Уктамовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.27.06.2017.Tib.49.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.Вахидова (Адрес: 100115, г.Ташкент, ул.Кичик халка йули,10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова (зарегистрирован за №83). Адрес: 100115, г.Ташкент, ул. Кичик халка йули, 10. Тел.: (+99871) 277-69-10; факс: (+99871) 277-26-42.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2019 года).

Ф.Г. Назиров

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

А.Х. Бабаджанов

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

А.В. Девятов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения «в хирургии паренхиматозных органов брюшной полости остановка кровотечений остается сложной проблемой, сопряженной с грозными и фатальными осложнениями, при этом частота внутрибрюшных послеоперационных кровотечений составляет от 4,2% до 10%, летальность от 0,3% до 10%»¹. Одним из сложнейших вмешательств на паренхиматозных органах брюшной полости являются операции на печени, нередко сопровождающиеся большой интраоперационной кровопотерей, что обусловлено, с одной стороны нарушением целостности магистральных артерий и вен, с другой капиллярно-паренхиматозными кровотечениями в связи с тесной связью сосудов с паренхимой органа. «При этом кровотечения при анатомических либо атипичных резекциях печени обуславливают повышение частоты послеоперационных осложнений, которые составляют от 4,1% до 47,7%»². Существуют многочисленные методы остановки кровотечения при операциях на печени, однако предложенные способы имеют ряд недостатков. В последнее десятилетие представлены различные группы гемостатиков. Многие из них на фоне низкой гемостатической активности обладают слабой адгезивной способностью, что требует фиксации покрытия к органу и может нанести дополнительное повреждение и, как следствие, усиливает паренхиматозное кровотечение. В этой связи совершенствование специализированных медицинских изделий и уникальных биоматериалов способных обеспечить более лучший гемостатический эффект является одним из приоритетных направлений в хирургии.

В мировой практике в настоящее время наиболее актуальными исследованиями продолжают оставаться создание идеальных биоматериалов, обладающих отсутствием иммунной активности, совместимостью с биологическими тканями и способностью к биоразлагаемости без вреда для организма в целом. Ведется технологический поиск материалов искусственного или биологического происхождения, имеющих функции клеток тканей и органов, или способствующие регенерации клеток в зоне применения. Продолжается разработка гемосовместимых медицинских изделий, не оказывающих токсического, аллергического и воспалительного действия; способных активировать ферментные системы; не оказывающих отрицательного действия на белковые и форменные элементы крови; не имеющие антигенной и канцерогенной активности, а также не изменяющие

¹Morelli L., Guadagni S., Nroia E., Mranco G.DI., Palmeri M., Carpili G., Isidoro C.D, Pisano R. Use of a novel multi-purpose sponge for laparoscopic surgery: Does it have special relevance to robotically-assisted laparoscopic surgery // PMCID: PMC5022510 2016 Oct-Dec; 12(4): 315–320.

²Xie X, Li D, Su C, Cong W, Mo X, Hou G, Wang C. Functionalized Biomimetic Composite Nanofibrous Scaffolds with Antibacterial and Hemostatic Efficacy for Facilitating Wound Healing. // J Biomed Nanotechnol. 2019 Jun 1;15(6):1267-1279.

свои медико-технические свойства в процессе нежелательной кальцификации и биодegradации.

В настоящее время в нашей стране предприняты масштабные целевые меры по коренному улучшению качества и существенному расширению диапазона оказываемой населению медицинской помощи. В этом направлении, в частности, в улучшении результатов хирургического лечения больных с патологией гепатопанкреатобилиарной зоны, за счет снижения интра- и послеоперационных осложнений достигнуты положительные результаты. Несмотря на проводимые целевые меры в системе здравоохранения, на сегодняшний день, в том числе и в области хирургии, имеется ряд задач, ожидающих своего решения. «В стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 - 2021 годы» поставлены задачи по развитию и усовершенствованию системы медико-социальной помощи уязвимым категориям населения для обеспечения их полноценной жизнедеятельности³. В соответствии с этим разработана и оценена эффективность нового гемостатического покрытия на экспериментальной модели повреждения печени является одним из актуальных направлений для исследования.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению Указа Президента Республики Узбекистан «О мерах по кардинальному совершенствованию системы управления фармацевтической отраслью» за №УП-5229 от 7 ноября 2017 года, Постановления Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему упорядочению производства и ввоза лекарственных средств и изделий медицинского назначения» за №ПП-3489 от 23 января 2018 года, Постановления Президента Республики Узбекистан «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» за №ПП-3532 от 14 февраля 2018 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время в мире проводится ряд исследований, направленных на разработку новых гемостатических средств и их внедрение в клиническую практику. По мнению Jiang X.⁴ «идеальное гемостатическое средство, должно обладать способностью быстрой остановки кровотечения, высокой биосовместимостью, легко разлагаться и не оказывать отрицательного влияния на заживление раны, ускорять процесс заживления». «Основными

³Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

⁴Jiang X, Wang Y, Fan D, Zhu C, Liu L, Duan Z. A novel human-like collagen hemostatic sponge with uniform morphology, good biodegradability and biocompatibility. // J Biomater Appl. 2017 Mar;31(8):1099-1107.

свойствами местных гемостатических средств для гепатобилиарной хирургии являются: способность обеспечивать надежный гемостаз; нивелирование риска побочных эффектов; ускорение заживления раневой поверхности; быстрая биодеградация, «доступность» ценовом сегменте»⁵. По мнению Udangawa R.N.⁶ «необходима разработка средств, обладающих высокой гемостатической активностью, биологической инертностью, биодеградацией для достижения гемостаза в хирургии паренхиматозных органов на основании стандартизации исследований кровоостанавливающих покрытий, как в лабораторных условиях, так и в опытах «in vivo»».

Необходимость уменьшения интра- и послеоперационных осложнений, связанных с недостаточностью достижения остановки паренхиматозных кровотечений, явилась стимулом к поиску создания новых гемостатических средств, позволяющих снизить риск послеоперационных кровотечений. Исследователи во главе Tsiklidis E.⁷ утверждают, что «хирург должен применять альтернативный хирургическому метод гемостаза при диффузных капиллярных кровотечениях из больших поверхностей, невидимых источников геморрагии из тканей, которые не поддаются наложению швов, а также при коагулопатии и дисфункции тромбоцитов». По мнению исследователей во главе с Yang X.⁸ «гемостатический материал, использующийся «in vivo», должен обладать хорошей механической прочностью, высокой сорбционной емкостью и адгезией, наряду с которыми очень важны быстрая гемостатическая активность, биосовместимость, легкая абсорбция, способность к заживлению раны». Имплантаты из полимерных материалов представляют большой интерес в силу технологичности производства и отсутствия биологических материалов. Длительный опыт использования в медицине перевязочных материалов из целлюлозы, дает возможность переработки целлюлозы в биодеградируемые полимеры, открывают перспективы для разработки новых поликомпозиционных имплантатов для хирургии.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящий период лечебная тактика при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах относится к одной из актуальных и до конца нерешенных проблем современного здравоохранения. Анализ состояния проблемы выявил, что до момента применения эффективных местных гемостатических средств интраоперационное достижение гемостаза при паренхиматозном кровотечении будет представлять серьезную трудность.

⁵Rehni A.K., Shukla V., Navarro Quero H., Bidot C.Jr., Haase C.R., Crane E.A.A., Patel S.G., Koch S., Ahn Y.S., Jy W., Dave K.R. // Preclinical Evaluation of Safety and Biodistribution of Red Cell Microparticles: A Novel Hemostatic Agent. // 2019 Apr 29:1074248419838512.1-10

⁶Udangawa R.N., Mikael P.E., Mancinelli C., Chapman C., Willard C.F., Simmons T.J., Linhardt R.J. // Novel Cellulose-Halloysite Hemostatic Nanocomposite Fibers with a Dramatic Reduction in Human Plasma Coagulation Time. // 2019 May 1;11(17):15447-15456.

⁷Tsiklidis E, Sinno T, Diamond S. // Coagulopathy implications using a multiscale model of traumatic bleeding matching macro and microcirculation. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019 Apr 12:1-25

⁸Yang X., Liu W., Li N., Wang M., Liang B., Ullah I., Luis Neve A., Feng Y., Chen H., Shi C. // Design and development of polysaccharide hemostatic materials and their hemostatic mechanism. // Biomater Sci. 2017 Nov 21;5(12):2357-2368.

Учитывая, что многие применяемые методы остановки кровотечения по ряду причин малоперспективны ввиду низкого эффекта или отличаются высокой стоимостью, актуальным направлением является разработка отечественного гемостатического материала для применения в различных областях хирургии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра хирургии имени академика В.Вахидова по теме АДСС–15.3.7 «Разработка и оценка эффективности новых полимерных покрытий для укрепления и герметизации тканей в хирургии» (2015-2017 гг.).

Целью исследования является разработка и оценка эффективности гемостатического покрытия «Гепроцел» на экспериментальной модели повреждения печени.

Задачи исследования:

изучить физико-химические свойства и гемостатическую активность покрытия «Гепроцел»;

провести сравнительный анализ гемостатической эффективности покрытия «Гепроцел» с «Surgicel fibrillar» на мелких и крупных лабораторных животных;

определить частоту риска рецидива кровотечения при использовании гемостатического покрытия «Гепроцел» в сравнении с «Surgicel fibrillar»;

провести сравнительный анализ сроков биодеградации гемостатического покрытия «Гепроцел» с аналогом «Surgicel fibrillar».

Объект исследования: результаты экспериментальных исследований, проведенных в отделе экспериментальной хирургии ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова» в 2017-2018 гг. Проведены серии экспериментов: 170 «in vitro» и 82 «in vivo» (крысы – 72 и собаки – 10).

Предмет исследования: результаты применения гемостатического покрытия «Гепроцел» для достижения гемостаза на модели хирургического повреждения печени со смешанным капиллярно-паренхиматозным кровотечением.

Методы исследования: В процессе исследования применены физические (измерение адгезии, определение водородного показателя, определение содержания кальция), общеклинические (общий анализ крови, время свертываемости крови, коагулограмма), токсикологические (острая внутрижелудочная, острая внутрибрюшинная, хроническая внутрибрюшинная токсичность, местно-раздражающее действие) морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна работы заключается в следующем:

разработан способ получения биоабсорбируемого хирургического

гемостатического средства из композиционного полимерного материала из производных хлопковой целлюлозы;

доказана высокая адгезивность покрытия «Гепроцел» к биологической ткани с достаточным гемостатическим эффектом и улучшением регенераторных процессов в зоне повреждения;

уточнены допустимые концентрации содержания ионов кальция, а также оптимальные показатели рН аппликационного гемостатического покрытия, способствующие снижению риска развития воспалительного процесса в зоне хирургического повреждения;

определена биологическая безопасность нового гемостатического покрытия «Гепроцел» в условиях эксперимента и доказано отсутствие токсичности, раздражительности, аллергического действия;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложено новое отечественное гемостатическое покрытие, позволяющее добиться эффективной остановки паренхиматозного кровотечения из печени;

обоснована высокая эффективность нового гемостатического покрытия «Гепроцел» при смешанном паренхиматозном кровотечении на экспериментальной модели повреждения печени и гистоморфологических исследованиях;

доказано, что разработанное гемостатическое средство по сравнению с аналогами обладает более высокой адгезивностью к ткани печени с короткими сроками биodeградации и способствует улучшению регенерации в зоне хирургического повреждения;

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования обоснована современными научно-практическими представлениями и подходами к гемостазу. Выводы основаны на результатах, обработанных с использованием современных методов математической статистики, таких как критерий Стьюдента и вариационный анализ с расчетом доверительных интервалов и доверительных вероятностей.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость работы заключается в том, что результаты вносят существенный вклад в решение проблемы интраоперационного гемостаза при повреждениях печени со смешанным паренхиматозным кровотечением, разработано новое полимерное покрытие «Гепроцел» с высокой гемостатической эффективностью, адгезивностью к биологической ткани, а также биоинертностью и улучшенными свойствами регенераторных процессов в зоне повреждения.

Практическая ценность работы заключается в том, что предложено новое отечественное гемостатическое покрытие для остановки паренхиматозного кровотечения из печени, не обладающее токсическими, кумулятивными и сенсibiliзирующими свойствами, с обоснованием высокой эффективности при смешанном паренхиматозном кровотечении на экспериментальной модели повреждения печени.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по оценке эффективности гемостатического покрытия «Гепроцел» в хирургии печени:

разработано «Биоабсорбируемое хирургическое гемостатическое средство» на которое получен патент изобретения Агентства интеллектуальной собственности (IAP 05906 от 24.04.2015г.). Внедрение нового покрытия позволило улучшить гемостатический эффект при повреждениях печени со смешанным и капиллярным кровотечением;

разработаны методические рекомендации «Применение отечественного гемостатического покрытия «Гепроцел» в хирургии» (справка Министерства здравоохранения № 8н-д/232 от 22 октября 2019 года). Внедрение нового гемостатического имплантата позволило улучшить результаты остановки паренхиматозного кровотечения из ткани печени;

полученные научные результаты по оценке эффективности гемостатического покрытия «Гепроцел» в хирургии печени внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в Андижанский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, и 1-клинику Самаркандского государственного медицинского института (справка Министерства здравоохранения № 8н-д/232 от 22 октября 2019 года). Внедрение нового гемостатического покрытия позволило обеспечить надежный гемостаз, снизить риск рецидива интраоперационного кровотечения с 22% до 5,6%, уменьшить воспалительную реакцию и сроки биодеградации с $52,5 \pm 5,1$ до $20,1 \pm 2,4$ суток.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены на 8 научно-практических конгрессах и конференциях: в том числе 4 международных и 4 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, 10 журнальных статей, 8 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка цитированной литературы. Объем текстового материала составляет 108 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедренных в практику результатов исследования, даются сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Гемостатические средства: свойства, эффективность, биологическая оценка»** представлен обзор литературы, раскрывающий суть проблемы по применению локальных гемостатических средств для достижения гемостаза при повреждении печени, также имеющихся проблем преимуществ и недостатки различных материалов. В главе представлены состояние проблемы, вопросы о выборе идеального гемостатического средства при активном кровотечении из печени, современные методы достижения гемостаза и гемостатических средств, а также изучения и внедрения новых гемостатических материалов в практику хирургической гепатологии.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика материалов и использованные методы исследований»** дана общая характеристика экспериментально клинического материала, клинических и инструментальных методов исследования.

Основу для исследования составили аппликационный гемостатический материал «Sergicel fibrillar» и гемостатическое композиционное полимерное покрытие «Гепроцел». Проведены «in vitro» и «in vivo» исследования.

В «in vitro» исследованиях определены сила адгезии, скорость высвобождения и концентрация ионов кальция, водородный показатель.

Экспериментальные исследования «in vivo» выполнены на 72 белых беспородных крысах-самцах массой 180-200 г. и 10 беспородных собаках обоих полов, массой 7-15 кг.

Животные были распределены на две группы. I группа – сравнительная с применением «Surgicel fibrillar» (крысы – 36, собаки – 5), II группа – основная с применением гемостатического имплантата «Гепроцел» (крысы – 36, собаки – 5). Всем животным на диафрагмальной поверхности печени моделирована плоскостная рана печени, соответствующей паренхиматозному кровотечению.

Экспериментальное паренхиматозное кровотечение останавливали нанесением гемостатических материалов «Sergicel fibrillar» и «Гепроцел».

Комплекс обследования включал как общеклинические лабораторные методы исследования, так и морфологические исследования. Полученные результаты были статистически обработаны с акцентом на оценку достоверности полученных результатов.

Третья глава диссертации **«Сравнительная характеристика физико-химических свойств»**, посвящена «in vitro» исследованию.

Результаты проведенных «in vitro» исследований позволили установить, что гемостатическое покрытие «Гепроцел» обладает высоким адгезивным свойством (рис.1), важным для достижения гемостаза и имеет нейтральный pH (рис.2).

Высокая адгезия и длительное высвобождение ионов кальция приводит к ускорению свертывания крови за счет образования фибринового сгустка, а нейтральный pH не вызывает тканевую и ответную реакцию организма. При применении гемостатического композиционного полимерного покрытия

«Гепроцел» повышается общая коагуляционная активность цельной крови «in vitro», что указывает на наличие гемостатических свойств данного покрытия. В результате гематологических исследований выявлено, что гемостатический материал «Гепроцел» обеспечивает надежный гемостаз, не вызывает отрицательный эффект на общую воспалительную систему организма и повышение лейкоцитов.

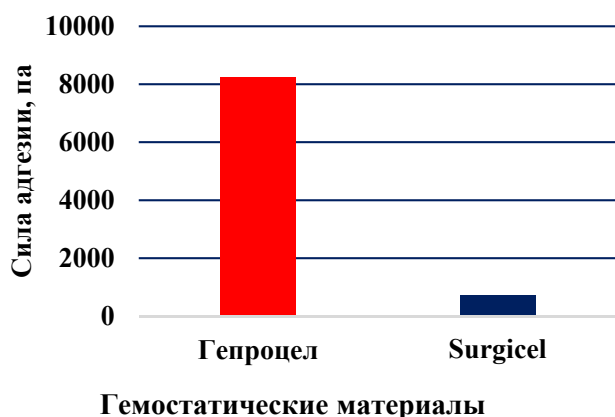


Рис. 1. Показатель силы адгезии

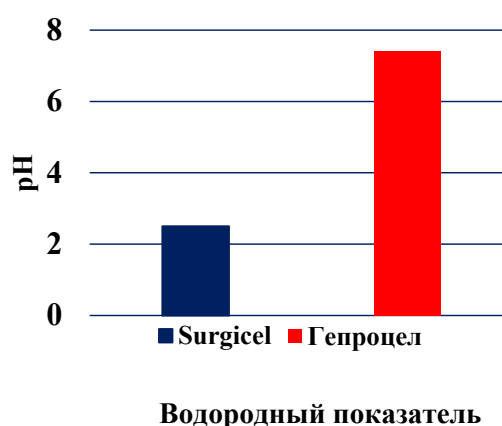


Рис. 2. Показатель pH.

Четвертая глава диссертации «Сравнительная оценка эффективности гемостатических материалов в эксперименте на модели повреждения печени» посвящена сравнительным «in vivo» исследованиям с применением гемостатических материалов «Гепроцел» и «Surgicel fibrillar» на модели хирургического повреждения печени у мелких и крупных животных.

Проведенные исследования позволили выявить, при использовании гемостатического покрытия «Гепроцел» в основной группе у мелких экспериментальных животных гемостаз достигался за 34,0 сек, при применении «Surgicel fibrillar» - 69,5 сек (рис.3).

Рецидив кровотечения у мелких экспериментальных животных при интароперационном наблюдении с применением гемостатического покрытия «Гепроцел» наблюдался в 2 (5,6%) с использованием аппликационного гемостатического материала «Surgicel fibrillar» - 8 (22,2%) случае (рис.4)

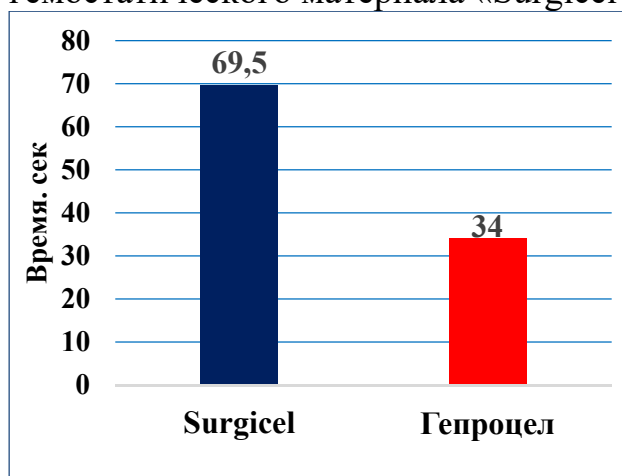


Рис.3. Время гемостаза у мелких животных

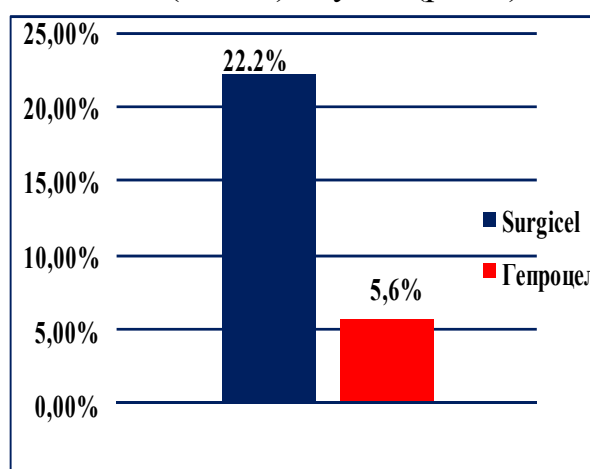


Рис. 4. Рецидив кровотечения

Частоты летальных исходов после применения гемостатического покрытия «Гепроцел» наблюдалось 2 (5,6%), с использованием аппликационного гемостатического материала «Surgicel fibrillar» - 5 (13,9%) случаях (рис.5).

Время гемостаза у крупных экспериментальных животных при использовании гемостатического покрытия «Гепроцел» в основной группе гемостаз достигался за 2,5 мин, при применении «Surgicel fibrillar» - 5,8 мин (рис.6).

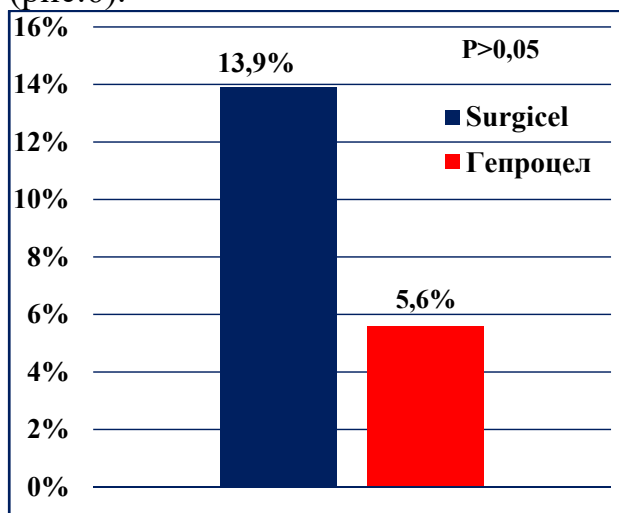


Рис.5. Частота летального исхода

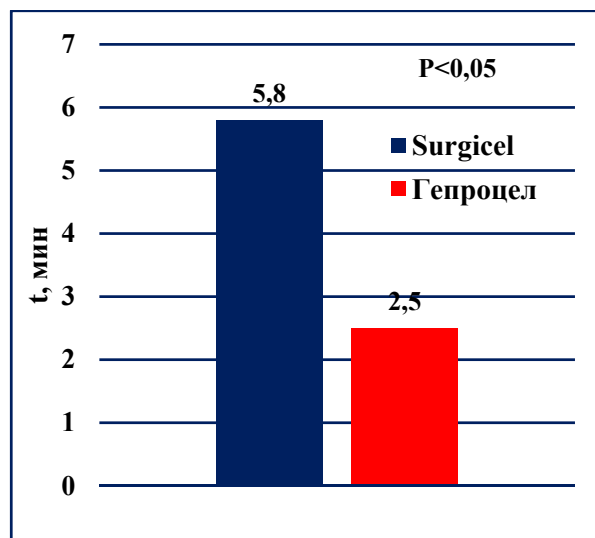


Рис. 6. Оценка гемостаза у крупных животных

Объем кровопотери у крупных экспериментальных животных при применении гемостатического покрытия «Гепроцел» в основной группе составил 14,8 мл, с использованием «Surgicel fibrillar» - 33,7 мл (рис.7).

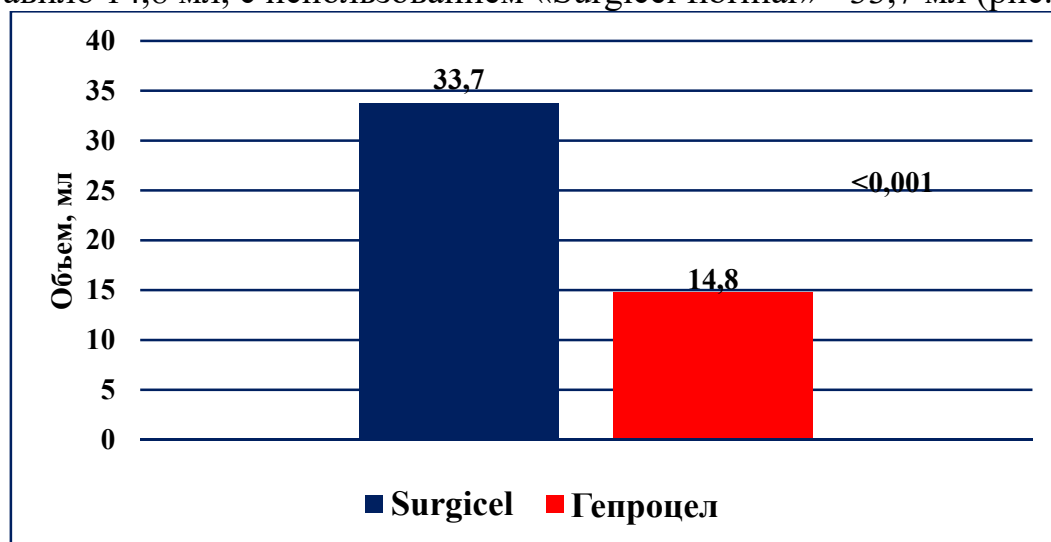


Рис.7. Оценка кровопотери животных

При сравнительном макроскопическом исследовании на 3 сутки наблюдения в группе с применением «Surgicel fibrillar» отмечено набухание волокон и увеличение размеров с образованием легкого спаечного процесса.

При применении Гепроцел на раневой поверхности печени отмечено образование пленочного покрытия без воспалительного процесса (рис.8,9).

На 14 сутки наблюдения у животных применявших Surgicel fibrillar в брюшной полости в области гемостатического материала формировался массивный воспалительный процесс с образованием спаек. В эти же сроки наблюдения на раневой поверхности печени отмечен выраженный процесс резорбции Гепроцел (рис.10,11).

На 30 сутки наблюдения на раневой поверхности печени отмечено сохранение структуры «Surgicel fibrillar» с незначительным уменьшением в размерах, а также умеренное стихание воспалительного процесса. В эти же сроки у животных применявших Гепроцел, на раневой поверхности печени отмечена полная резорбция гемостаического имплантат с образованием умеренного рубцового изменения (рис.12,13).

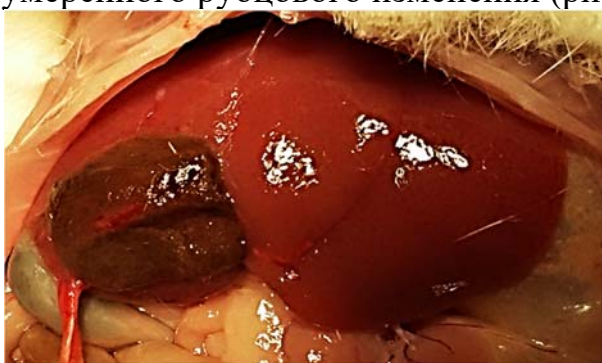


Рис.8. Набухание волокон Surgicel

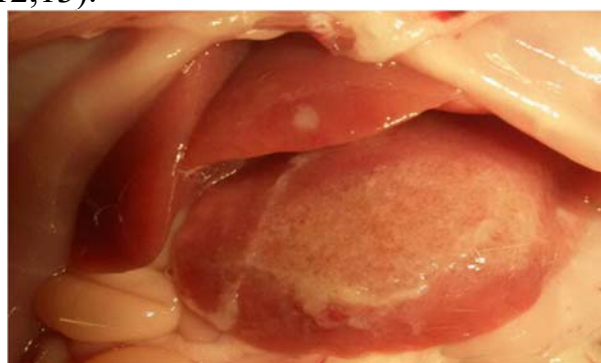


Рис.9. формирование пленочного покрытия Гепроцел



Рис.10. Формирование спаечного процесса

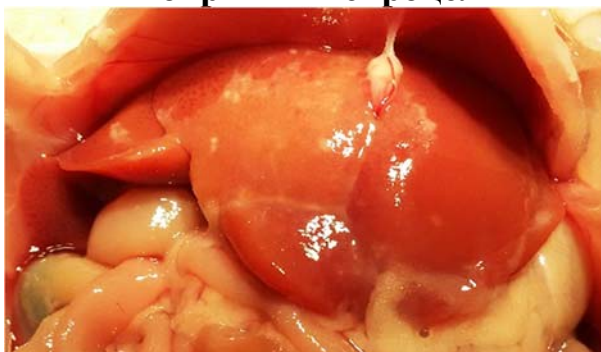


Рис.11. Регенерация раневой поверхности печени

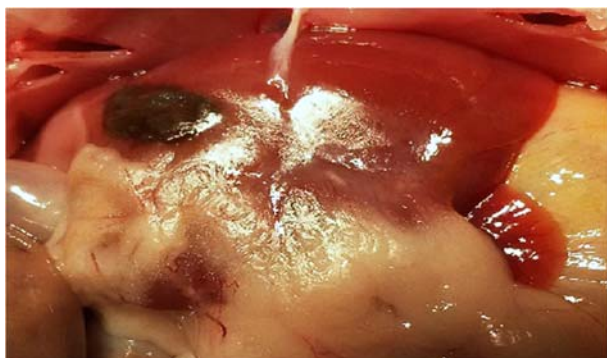


Рис.12. Незначительное уменьшение размеров Surgicel



Рис.13. Рубцовое изменение раневой поверхности печени

Сроки рассасывания аппликационного гемостатического материала «Surgicel fibrillar» при макроскопическом исследовании составило 52 сут, Гепроцел 20 сут, при гистологическом исследовании Surgicel fibrillar рассасывается в течении 65 дней, а Гепроцел 25 (рис.14).

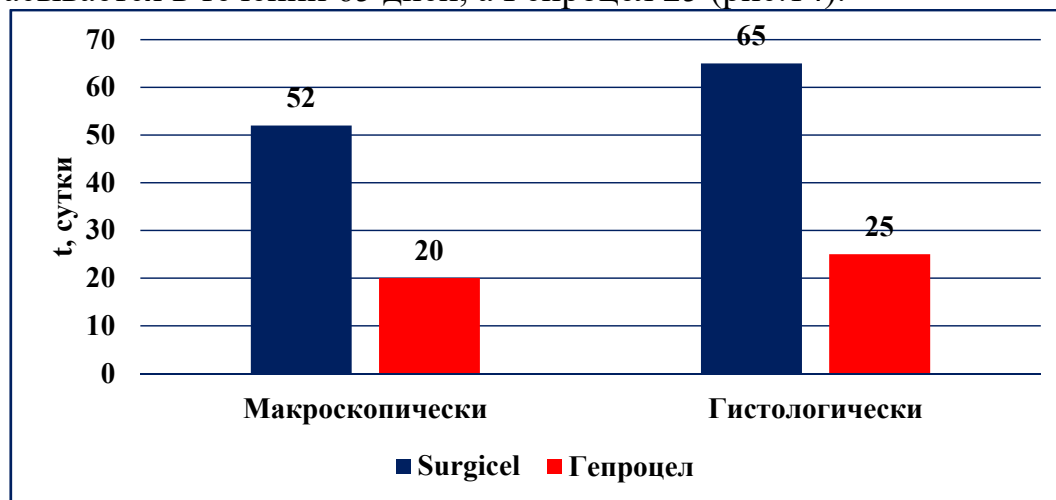


Рис. 14. Сроки рассасывания

Результаты морфологического исследования с применением гемостатического покрытия «Гепроцел» во все сроки наблюдения имелась низкая тканевая и ответная реакция. Полуколичественная оценка полиморфноядерной клетки на 1, 3, 7, 14, 21 сутки наблюдения в отношении сравнительной группы на 1 и 3 сутки тканевая реакция не имели достоверности ($>0,05$); на 7, 14, 21 и 30 сутки результат был в 6, 2,3, 8 и 5 раз лучше, чем при «Surgicel fibrillar» ($<0,001$, 0,05, 0,01, 0,05) (рис.15).

Результаты оценки тканевой реакции по встречаемости лимфоцитов с использованием «Гепроцела» в отношении «Surgicel fibrillar» результаты сравнительной оценки лимфоцитов на 7 и 21 сутки эксперимента были меньше 4 и в 2,5 раза и имели достоверную ($<0,001$, 0,05) разницу, а в остальные сроки наблюдения оценка было не значимой ($>0,05$) показателей.

Гистологическая оценка плазматических клеток после применения «Гепроцела» как и лимфоциты имели лучшие результаты на 7 и 21 сутки в 18 и 2,5 раза и имели значимые ($<0,001$, 0,05) показатели в сравнении «Surgicel fibrillar». В остальные сроки показатели не имели значимости ($>0,05$).

Макрофагальная реакция организма на «Гепроцел» во все сроки наблюдения, была минимальной в сравнении с «Surgicel fibrillar».

Оценка гигантских клеток с использованием гемостатического имплантата «Гепроцел» в сравнение с группой применения «Surgicel fibrillar» оценка гигантских клеток имел лучший показатель и была значимой ($<0,001$) на 14 сутки эксперимента.

Тканевая реакция в виде некроза ткани после применения гемостатического имплантата «Гепроцел» во все срок наблюдения не встречалась. Некроз ткани в сравнительной группе с применением «Surgicel fibrillar» отмечен на 3 сутки наблюдения, результаты оценки были достоверны ($<0,01$).

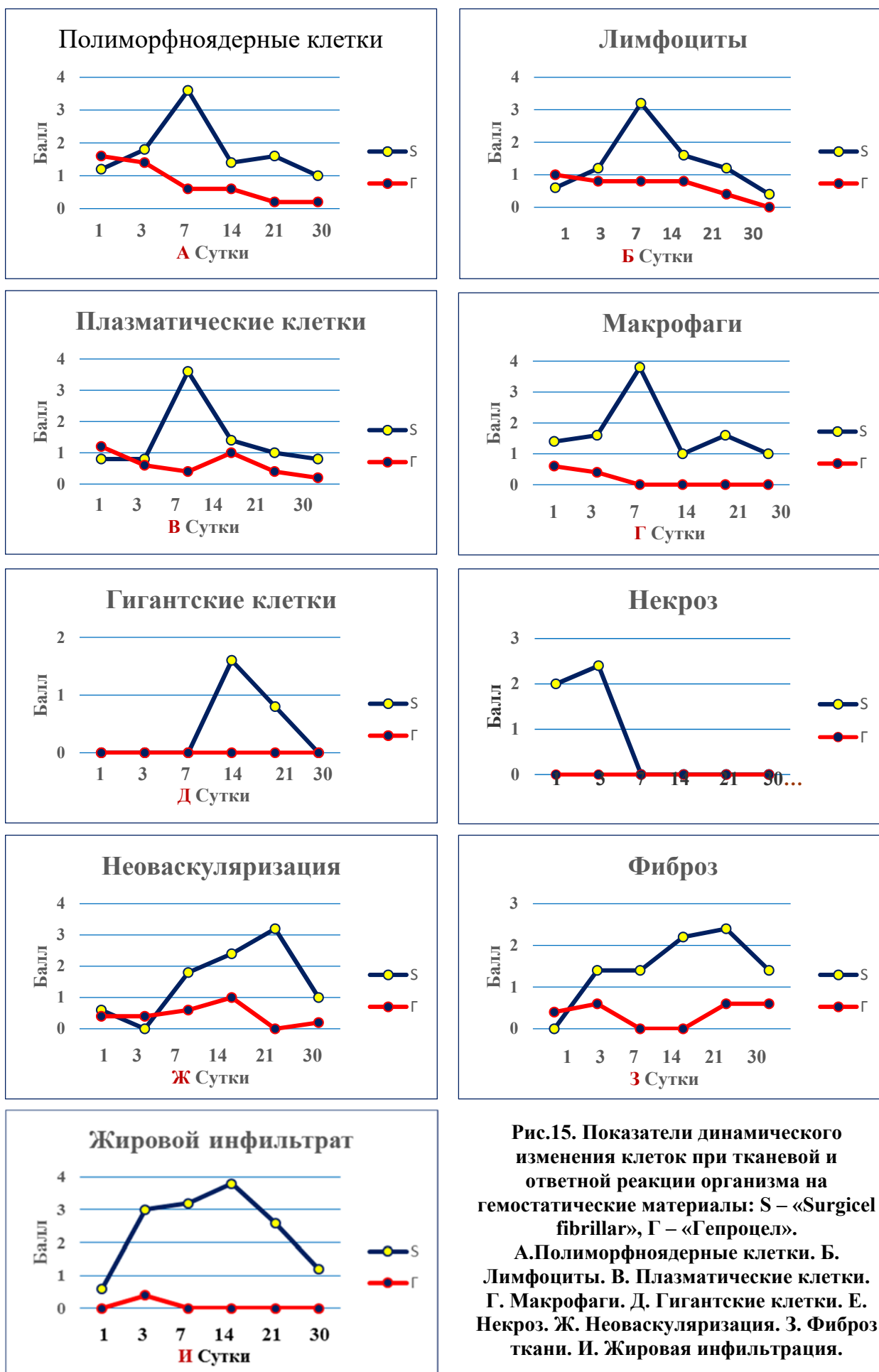


Рис.15. Показатели динамического изменения клеток при тканевой и ответной реакции организма на гемостатические материалы: S – «Surgical fibrillar», Г – «Гепроцел».

А.Полиморфноядерные клетки. Б. Лимфоциты. В. Плазматические клетки. Г. Макрофаги. Д. Гигантские клетки. Е. Некроз. Ж. Неоваскуляризация. З. Фиброз ткани. И. Жировая инфильтрация.

Высокая морфологическая оценка неоваскуляризации тканей на «Surgicel fibrillar» обнаружено на 7, 14 и 21 сутки наблюдения; оценка «Гепроцела» была лучше в 3 и 2,4 раза достоверно ($<0,01$ и $0,001$).

Гистологическое исследование ответной реакции по образованию фиброзной ткани в основной группе с применением «Гепроцела» сравнительно «Surgicel fibrillar» на 7, 14, 21 и 30 сутки эксперимента было отмечено образование фиброза ($<0,001$).

Таким образом при применении гемостатического покрытия «Гепроцел» для остановки паренхиматозного кровотечения из поврежденной поверхности печени отмечен эффективный гемостаз; интра- и послеоперационные осложнения не наблюдались.

Проведенное исследование показало, что гемостатический покрытие «Гепроцел» обладает выраженной гемостатической активностью по сравнению с «Surgicel fibrillar»; статистически достоверное ($p<0,001$) различие по сравнению с сравнительной группой с ускорением гемостаза в 2 раза быстрее. На модели атипичной резекции печени с интенсивным кровотечением смешанного характера показали, что гемостатическое покрытие «Гепроцел» обладает более выраженной гемостатической активностью чем «Surgicel fibrillar», ускоряет гемостаз на 2,3 раза быстрее по сравнению с сравнительной группы ($p<0,001$).

Рецидив кровотечения при повреждении печени у мелких экспериментальных животных в сравнительной группе после применения «Surgicel fibrillar» отмечено - 8 ($22,2\pm 7,0\%$) случаях, чаще чем в сравнении с основной группой, в которой применяли гемостатическое покрытие «Гепроцел» ($p<0,05$). При применении гемостатического покрытия «Гепроцел» объем кровопотери была меньше в 2,3 раза по сравнению «Surgicel fibrillar» ($p<0,001$).

Результаты оценки частоты летальных исходов после применения гемостатических материалов на модели повреждения печени с паренхиматозным кровотечением показали, что при применении гемостатического покрытия «Гепроцел» летальный исход наблюдался в 2 раза меньше чем при «Surgicel fibrillar», не имеющей достоверного ($>0,05$) различия.

Тканевая реакция в виде некроза ткани после применения гемостатического покрытия «Гепроцел» во все срок наблюдения не встречалась. Некроз ткани в сравнительной группе с применением «Surgicel fibrillar» отмечен на 3 сутки наблюдения, результаты оценки были достоверны ($<0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработано новое, оригинальное гемостатическое покрытие из производных целлюлозы с налаживанием производства, зарегистрированное под официальным торговым названием «Гепроцел».

2. Результаты исследований физико-химических показателей установили, что адгезия «Гепроцела» составила - $8241,8 \pm 313,8$ Па; тогда как аппликационного гемостатического материала «Surgicel fibrillar» - $725,2 \pm 108,5$ Па ($p < 0,001$); pH гемостатического покрытия «Гепроцел» - $7,35 \pm 0,02$, а «Surgicel fibrillar» - $2,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$); содержание ионов кальция в «Гепроцеле» - $1,63 \pm 0,14$ ммоль/л, а «Surgicel fibrillar» $0,71 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$).

3. При сравнительном экспериментальном исследовании на модели раны печени у мелких животных с применением «Гепроцел» гемостаз был достигнут в течение $34,0 \pm 2,5$ сек, с применением покрытия «Surgicel fibrillar» - $69,5 \pm 5,5$ сек ($p < 0,001$).

4. При атипичной резекции печени у крупных животных с применением «Гепроцел» гемостаз был достигнут в течение $151,0 \pm 10,3$ сек, с применением покрытия «Surgicel fibrillar» - $347,0 \pm 19,7$ сек ($p < 0,001$).

5. Риск повторного кровотечения с использованием «Гепроцела» составил 5,6%, тогда как при применении «Surgicel fibrillar» - 22,2% ($p < 0,05$), в свою очередь, срок биодеградации был также достоверно меньше - $20,1 \pm 2,4$ суток против - $52,5 \pm 5,1$ суток ($p < 0,001$) соответственно.

**SCIENTIFIC COUNCIL 27.06.2017.Tib.49.01 AT THE
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED AFTER ACADEMICIAN
V. VAKHIDOV AND TASHKENT MEDICAL ACADEMY ON THE
ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF SURGERY NAMED AFTER ACADEMICIAN
V. VAKHIDOV**

ISMAILOV BAKHODIR ABDIMUSAEVICH

**ASSESSING THE EFFICACY OF THE HEMOSTATIC COVERING
"HEPROCEL" IN THE EXPERIMENTAL SURGERY OF LIVER**

14.00.27 – Surgery

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

TASHKENT - 2019

Subject of dissertation (PhD) is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for the №B2019.2.PhD/Tib514.

The dissertation carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after academician V. Vakhidov.

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

Research supervisor:	Sadykov Rustam Abrarovich doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Khakimov Murod Shavkatovich doctor of medical sciences, professor Aripova Nazira Uktamovna doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky» of Ministry of healthcare of Russian Federation

The defense will be take place on « ____ » _____ 2019 at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.49.01 at the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov and Tashkent Medical Academy. (Address: 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str. 10, Republican specialized scientific and practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov; Phone: (99891) 227-69-10; fax: (99871) 227-26-42; e-mail: cs.75@mail.ru).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical centre of surgery named after academician V.Vakhidov (Registration number №83), (Address 100115, Tashkent c., Kichik halka yoli str., 10. Phone: (99871) 227-69-10; fax (99871) 227-26-42).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2019.
(mailing report № ____ of _____ 2019).

F.G. Nazyrov

Chairman of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine, professor, academician

A.Kh. Babadjanov

Scientific secretary of the scientific council to award of scientific degrees, doctor of medicine

A.V. Devyatov

Chairman of the scientific seminar at the scientific council to award a scientific degrees doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The purpose of the research is the working out and the assessing the efficacy of the hemostatic covering in the experimental model of the liver's lesion.

The object of the research: results of the experimental studies conducted at the experimental surgery's department of the State establishment "The Republican specialized scientific-practical medical center of surgery named after academician V. Vakhidov" during 2017-2018. The following series of experiments have been conducted: 170 "in vitro" and 82 "in vivo" (rats – 72 and dogs – 10).

The scientific novelty of work is as follows:

a method for the obtaining the bioabsorbable surgical hemostatic remedy from a composite polymer material from the cotton cellulose derivatives has been worked out;

a high adhesiveness of "Heprocel" coating to biological tissue with a sufficient hemostatic effect and improvement of regenerative processes in the zone of lesion is proved;

allowable concentrations of the calcium ions' content, as well as optimal pH indexes of application hemostatic coating which contribute to the reducing the risk of inflammatory process development in the zone of surgical lesion were specified;

a biological safety of the new hemostatic coating "Heprocel" under experimental conditions has been studied and an absence of toxicity, irritability, and allergic action has been proved.

Introducing the research's results. According to the scientific study's results on the assessment of the effectiveness of the hemostatic coating "Heprocel" in the hepatic surgery:

"a bioabsorbable surgical hemostatic remedy" has been developed and it was patented as an invention by the Agency of the Intellectual Property (IAP 05906 from April 24, 2015). An introduction of a new coating made it possible to improve the hemostatic effect at the liver injuries with a mixed and capillary bleeding;

methodological recommendations "An application of the domestic hemostatic coating "Heprocel" in surgery" have been developed (a reference of the Ministry of the healthcare №.8n-d/232 from October 22, 2019). An introduction of a new hemostatic implant allowed us to improve the results of the stopping the parenchymatous bleeding from hepatic tissue;

the obtained scientific results on the assessing the effectiveness of the hemostatic coating "Heprocel" in liver surgery are introduced into the practical activities of the health care, in particular, in the Andijan branch of the Republican scientific center for emergency medical care, and in the 1st clinic of the Samarkand state medical institute (a reference of the Ministry of the healthcare №. 8n-d/232 from October 22, 2019). The introducing the new hemostatic coating allowed to provide a reliable hemostasis, to bring down the risk of recurrence of intraoperative bleeding from 22% to 5.6%, and to reduce the inflammatory reaction and biodegradation time from 52.5 ± 5.1 to 20.1 ± 2.4 days.

Structure and scope of a dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, outcomes, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material is 108 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Назиров Ф.Г., Садыков Р.А., Рашидова С.Ш., Сарымсаков А.А., Алимов М.М., Исмаилов Б.А., Ли Ю.Б., Холтураев Б.Ж. «Биоабсорбируемое хирургическое гемостатическое средство» // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, Свидетельство об официальной регистрации изобретения IAP №05906 от 24.04.2015 г.

2. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Алимов М.М. Новая гемостатическая пленка из карбоксиметилцеллюлозы. // Журнал Проблемы биологии и медицины. – Самарканд – 2016. - №1(86) – С.75 – 78. (14.00.00, №19).

3. Алимов М.М., Исмаилов Б.А., Махмудов К.О. Эффективность применения гемостатического покрытия «Гепроцел» при повреждении печени в эксперименте. // Журнал Вестник ТМА. Ташкент – 2016 - №3 – С. 17-20. (14.00.00, №13).

4. Алимов М.М., Мирзахмедов Б.М., Сарымсаков А.А., Исмаилов Б.А., Ким О.В. Влияние гемостатического покрытия «Гепроцел» на заживление раны печени в эксперименте. // Журнал Проблемы биологии и медицины. – Самарканд – 2016. - №2(87) – С.160-16. (14.00.00, №19).

5. Алимов М.М., Р.А. Садыков, Исмаилов Б.А., Мирзахмедов Б.М., Ким О.В. Морфологическая оценка эффективности гемостатического средства «Гепроцел» на модели раны печени// Журнал Проблемы биологии и медицины – Самарканд – 2017. - №1(93) – С.156 -161. (14.00.00, №19).

6. Исмаилов Б.А., Ким О.В., Садыков Р.А. Доклиническая оценка биосовместимости отечественного гемостатического покрытия«Гепроцел» // Медицинский журнал Узбекистана – Ташкент – 2017 - №2 – С. 94-99. (14.00.00, №8).

7. Садыков Р.А., Исмаилов Б.А., Сарымсаков А.А., Тураев А.С. Биологические свойства гемостатического покрытия на основе производных целлюлозы. // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент - 2018 - №3 – С. 92 – 95. (14.00.00, №8).

8. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А. Гемостаз и доставочные устройства в эндовизуальной хирургии // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд – 2018 - №2 - С. 182 – 186. (14.00.00, №19).

9. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Палымбетова Д.Н. Доставочное устройство для применения гемостатического покрытия Гепроцел в малоинвазивной хирургии. // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд - 2018. - №4 (104) – С. 160 – 163 (14.00.00, №19).

10. Sadykov R.A., Ismailov B.A., Kim O.V. New hemostatic preparation made of the cellulose derivatives. // Journal of life science and Biomedicine - Turkey, Volume 9, Issue 1, January 2019, P.19-25. (№5, GlobalIF. 0.867).

11. Ismailov B.A., Sadykov R.A., Mirzaahmedov B.M. Comparative efficacy of the hemostatic implant made of the cellulose derivatives on the model of parenchymatous hemorrhage from liver. // Journal of life science and Biomedicine - Turkey, Volume 9, Issue 1, January 2019, P.34-41. (№5, Global IF. 0.876).

II бўлим (II часть; II part)

12. Назиров Ф.Г., Садыков Р.А., Исмаилов Б.А., Ким О.В. Применение отечественного гемостатического покрытия «Гепроцел» в хирургии. // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019, С-24.

13. Алимов М.М., Садыков Р.А., Мирзахмедов Б.М., Исмаилов Б.А., Сарымсаков А.А. Морфологическая оценка гемостатического эффекта модифицированной КМЦ пленки. // Журнал Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2015 - №3(84) – С. - 78-81.

14. Исмаилов Б.А., Хайбулина З.Р., Алимов М.М. Оценка гемостатической активности Na – Ca – КМЦ в условиях in vitro // Журнал Проблемы биологии и медицины. – Самарканд – 2015 - №4,1(85) – С.127 - 130.

15. Садыков Р.А. Исмаилов Б.А. Применение гемостатического покрытия в хирургии паренхиматозных органов. // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. - г. Самара - 2015г. – С. 176.

16. Исмаилов Б.А. Оценка биоразлагаемости окисленной целлюлозы в эксперименте. // Материалы пленума правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – г.Самара - 2015г. – С.172.

17. Назыров Ф.Г., Рашидова С.Ш., Садыков Р.А., Саримсаков А.А. Исмаилов Б.А. Гергосел- новый гемостатический покрытие для хирургии печени. // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXII Международного Конгресса – г. Ташкент – 2015г – С.19-20.

18. Исмаилов Б.А., Хайбуллина З.Р., Садыков Р.А. Гемостатические свойства нового поликомпозиционного полимера по данным исследований invitro. // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXII Международного Конгресса - г.Ташкент – 2015 – С.162-163.

19. Исмаилов Б.А. Сравнительная эффективность гемостатических средств на основе производных целлюлозы. // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXII Международного Конгресса - г. Ташкент. – 2015г. – С.214.

20. Алимов М.М., Мирзахмедов Б.М., Исмаилов Б.А. Оценка воспалительной реакции ткани печени на гемостатический покрытие «Гепроцел». // Вестник экстренной медицины. – Ташкент - 2016г IX(2) - С.28.

21. Алимов М.М., Махмудов К.О., Исмаилов Б.А. Изучение острой токсичности гемостатического покрытия «Гепроцел». // Вестник экстренной медицины. – Ташкент - 2016г IX(2) - С.28.

22. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Хайбулина З.Р., Алимов М.М. Оценка гемостатической активности покрытия «Гепроцел». // Вестник экстренной медицины. – Ташкент - 2016г IX(2) - С. 44.

23. Садыков Р.А., Исмаилов Б.А. Применение аппликационных гемостатических материалов в лапароскопической хирургии. // Вестник экстренной медицины. – Ташкент - 2016г - IX(2) - С. 184.

24. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Хайбулина З.Р., Алимов М.М. Результаты сравнения гемостатической активности нового покрытия «Гепроцел» в условиях *in vitro*. // Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». - г. Минск - 2016 г. - С. 38 – 39.

25. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Алимов М.М. «Гепроцел» - новые перспективы и возможности в хирургии. // XXIII Материалы Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии». - г. Минск - 2016 г. - С. 37 – 38.

26. Мирзахматова Д., Исмаилов Б.А., Ким О.В., Садыков Р.А. Новый гемостатический материал для сердечной хирургии. // Узбекистон кардиологияси. – Ташкент - 2016 г, - №1-2 (39-40) - С.119.

27. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Алимов М.М. Новые перспективы и возможности применения гемостатического покрытия «Гепроцел» в хирургии. // IV съезд хирургов Юга России с международным участием, посвященный 70-летию Научного хирургического общества и 25-летию Ассоциации врачей хирургического профиля на Кавказских Минеральных Водах Пятигорск - 2016г – С.47.

28. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Алимов М.М. *in vitro* исследования биоразложения и гемостатической активности нового гемостатического покрытия на основе производной целлюлозы // IV съезд хирургов Юга России с международным участием, посвященный 70-летию Научного хирургического общества и 25-летию Ассоциации врачей хирургического профиля на Кавказских Минеральных Водах Пятигорск - 2016г – С. 46.

29. Алимов М.М., Исмаилов Б.А., Садыков Р.А. Применение нового гемостатического покрытия «Гепроцел» на модели паренхиматозного кровотечения из печени. // IV съезд хирургов Юга России с международным участием, посвященный 70-летию Научного хирургического общества и 25-летию Ассоциации врачей хирургического профиля на Кавказских Минеральных Водах Пятигорск - 2016г – С.15.

30. Исмаилов Б.А., Садыков Р.А., Алимов М.М. Гемостатическая активность и биодеструкция гемостатического покрытия Гепроцел // Хирургия Узбекистана научно практический журнал. – Ташкент – 2016. - №3(71) – С.23.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100. Буюртма № 87.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.