

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ Dsc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАЖАПОВ АДИБЕК АНВАРБЕКОВИЧ

**ТАЖРИБАВИЙ ТЕРМИК КУЙИШДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ
МОРФОФУНКЦИОНАЛ ТАВСИФИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ– 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии(PhD)

Contents of the abstract of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD)

Ражапов Адилбек Анварбекович

Тажрибавий термик куйишда иммун тизимининг
морфофункционал тавсифи..... 3

Ражапов Адилбек Анварбекович

Морфофункциональная характеристика иммунной
системы при экспериментальном термическом ожоге 23

Radjapov Adilbek Anvarbekovich

Morphofunctional characteristic of the immune
systems for experimental thermal
burns..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ Dsc.04/30.12.2019.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАЖАПОВ АДИБЕК АНВАРБЕКОВИЧ

**ТАЖРИБАВИЙ ТЕРМИК КУЙИШДА ИММУН ТИЗИМИНИНГ
МОРФОФУНКЦИОНАЛ ТАВСИФИ**

14.00.15 – Патологик анатомия

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

ТОШКЕНТ– 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib666 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Магруппов Боходир Асадуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Исроилов Ражаббой
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиев Бахром Рахимбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Хожа Аҳмад Яссавий номидаги қозоқ-турк халқаро университети (Қозоғистон Республикаси)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй Тел./факс: (99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru, Тошкент тиббиёт академияси, 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тошкент тиббиёт академияси, 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1 қават, 7-хона. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж.Эрматов

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

Р.Ж. Усманов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Термик куйиш (ТК) жароҳатланишларнинг кенг тарқалган тури бўлиб, жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра (ЖССТ) «...барча жароҳатланишлар орасида учинчи ўринни эгаллайди ва ногиронликнинг асосий сабаби бўлиб, уни даволашда ҳам кўп вақт, ҳам кўп маблағ сарфланади...»¹. Бу турдаги жароҳатланишлар оғир кечганлигидан, организмда деярлик барча бошқарув тизимларни бузади, жумладан, иммун тизим фалажланади, натижада аксарият ҳолларда дисциркуляция, яллиғланиш, сепсис турдаги инфекция ривожланиб, полиаъзо етишмаслигига олиб келади. Термик куйишда кузатиладиган «...кучли зарба, чуқур шикастланишлар, метаболик бузилишлар, эндокринопатия, эндоген захарланиш, аъзо ва тўқималарга оқсил ва энергиянинг етишмаслиги умумий ҳолда иммунобиологик ҳимоянинг заифланишига олиб келади...»². Организмнинг иммун тизими иш фаолиятини куйиш касаллигининг патогенезига боғлаш, иммун тизимнинг марказий ва периферик аъзоларида ривожланадиган патоморфологик ва функционал ўзгаришларни батафсил ёритиш, бу касалликнинг иммунодиагностикасини баҳолашда ва куйиш касаллигини даволаш муаммоларини ҳал этишда янги истиқболлар очишини кўрсатади.

Жаҳонда тажрибавий термик куйишда иммун тизимининг морфофункционал тавсифини баҳолаш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Куйиш касаллигини ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллаш, даволашни самарали усулларини ишлаб чиқиш, беморларга сифатли тиббий хизмат кўрсатиш, куйиш касаллигини даволашда ҳужайравий технологиялар ва бошқа биологик қопламаларни қўллаш, бошқа даволаш усуллари билан комбинациялаш, даволаш самарадорлигини асослаш, куйиш касаллиги натижасида юзага келадиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этади. Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, куйиш касаллиги натижасида келиб чиқадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш борасида бир қатор ишлар амалга оширилмоқда, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларнинг бажарилиши аҳоли орасида оғир

¹ Глуткин, А.В. Применение колагенсодержащих препаратов для лечения мозаичных термических ожогов кожи у детей раннего возраста // Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». –2017. –С.185-189.

²Алексеев А.А. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей.// Клинические рекомендации. –Москва, 2017. – С. 10-12.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

даражали термик куйишни даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали асоратларни ва ўлим даражасини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти 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. Оғир даражали термик куйиш энг оғир азоб-укубатлар туркумига киришини ва унинг патогенетик занжири тананинг деярли барча ҳаётий тизимини камраб олиши жараёнлари бир қатор олимлар томонидан ўрганилган. Узок хорижда олиб борилган тадқиқотлар ҳам термик куйиш патогенези мураккаблигини ва унда барча аъзолар қатори, иммун тизимда ҳам сезиларли даражадаги ўзгаришлар ривожланиши тасдиқланган. (А.Д.Фаязов., 2003; И.В. Шлык ва ҳаммуалиф., 2005; С.Н. Хунафин ва ҳаммуалиф., 2005; М.Г. Крутиков., 2005; И.П. Назаров ва ҳаммуалиф., 2007; В.В.Иванов 2018). Термик куйишда терининг барча қатламлари шикастланади. Организмнинг термик куйишга жавоб реакцияси бир қатор носпецифик омилларнинг қўзғалишидан юзага чиқади. Микроциркуляциянинг ҳолсизланиши, ўтказувчанлигининг бузилиши, симпатoadренал тизимнинг фаоллашуви, биоген аминларнинг кўп ишлаб чиқарилиши, қон айланишининг камайиши, эндотоксемия ва аутоиммунизация кузатилади. Терининг термик куйиш даражасига қараб иммун тизим функцияси ҳар хил ўзгаришларга учрайди. (Н.А. Гординская.,2007; А.А.Алексеев 2015). Тери юзаси 4% куйганда иммун тизим стрессга сафарбарлик реакцияси билан жавоб беради. Куйиш 6% дан ошса, иммун тизим депрессияга учрайди (ҳаракатсиз турғунлик ҳолати), яъни Т-лимфоцитлар дифференцировкаланиш коэффиценти пасайиб, гиперпластик-пролифератив жараён устун туриб, ҳужайра тузилмаларини йўқотади. Адабиёт маълумотлари бўйича, куйиш жароҳати ҳам ҳужайра, ҳам гуморал иммунитетнинг чуқур депрессияланишига олиб келади, бу эса организмнинг инфекцион агентга нисбатан чидамлилигини пасайтиради ва септик асоратларнинг ривожланишига олиб келади. (V.M.Zemskov., 2016). Термик куйишни анъанавий даволашда асосий мақсад иммунитет бузилишининг

олдини олиш ва касалда инфекцион жараённинг ривожланишига йўл кўймаслик ҳисобланади (Назаров И.П, 2007).

Ўзбекистонда 1995 йилдан бошлаб, хужайра технологиясининг янги йўналиши бўлган эмбрионал аллофибробластларни яратиш ва уларни куйган беморларни даволашда қўллаш усуллари ишлаб чиқилган (М.Д. Уразметова, А.А. Шек,1998) Куйган жароҳатларни даволашда ушбу хужайралар суюқлигини қўллаш орқали тадқиқотчилар ўстирилган аллофибробластлар (ЎАФ)нинг жароҳат битиши жараёнига таъсирини ҳисобга олишган. Термик куйишда қўлланилган бу усул натижалари таҳлил қилинганда, куйган тери юзасида яллиғланишли, регенератив жараёнлар анча тез кечганлиги, инфекция кўшилиши кескин пасайганлиги кузатилди. (Р.К. Аҳмедова ва ҳаммуалиф., 2005; М. Д. Ўразметова ва ҳаммуалиф., 2005; А.М. Ҳаджибаев. ҳаммуалиф., 2006).

Чуқур куйган жароҳатга ўстирилган аллофибробластларнинг (ЎАФ) кўчириб ўтказилиши термик куйиш (ТК) аломатлари эртароқ тузалишига, яра нуқсонининг бутунлай ёпилишига олиб келади.(Д.А.Джабриев 2005; В. Nedelec 2007; Э.Я.Фисталь 2017; В.В. Солошенко 2016).

Сўнгги йилларда Ўзбекистонда ўлим даражаси юқори (60-70%) бўлган оғир даражали термик куйишда, терининг 15-20% дан ортиқ майдони куйган беморларни даволашда, самарали усулларни излаш муҳим муаммолардан ҳисобланади ва уни амалга оширишда аутотери, аллотери, ксенотери, аллофибробластлардан фойдаланиш йўллари изланмоқда. Термик куйишда ЎАФ кўчириб ўтказилиши иммун тизимини термик жароҳатга камроқ реакцияси ва клинко-иммунологик ўзгаришларнинг эрта меъёрлашуви аниқланади.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №005.01.1500216 «Инсон ва тажриба ҳайвонлар организми ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг ҳар хил патологик омиллар таъсиридаги функционал, метаболик ва структур ўзгаришларнинг ўзига хослиги ва уларни коррекциялаш йўллари ҳамда эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» мавзуси доирасида (2015-2018 йй.) бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий термик куйиш ва уни ўстирилган аллофибробластлар билан даволашда иммун тизим марказий ва периферик аъзоларининг патоморфологик ўзгаришларини ҳамда иммунологик кўрсаткичларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий термик куйишда тимус, лимфа тугунлар, талокдаги патоморфологик ўзгаришларни баҳолаш;

ўстирилган аллофибробластлар билан даволанган термик куйишда иммун тизим аъзоларидаги хос морфологик ўзгаришларни баҳолаш;

термик куйиш ва ўстирилган аллофибробластлар билан даволанган термик куйишда ҳайвонлар иммун статуси кўрсаткичларини иммунологик тестлар ёрдамида тавсифлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тажрибавий термик куйиш кўзғатилган 30 та оқ каламуш ва тажрибавий термик куйишда ўстирилган аллофибробластлар билан даволанган 24 та оқ каламушнинг тимус, лимфа тугунлар ва талоғи олиниб, 6 та соғлом каламуш назорат гуруҳи ва жами 60 та эркак оқ каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида термик куйишда ва ўстирилган аллофибробластлар билан даволанган термик куйишда ҳайвонлардан олинган қон, тимус, талоқ ва лимфа тугунлари материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда морфологик, иммунологик, иммуногистохимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажрибавий термик куйиш ва уни аллофибробластлар билан даволашда иммун тизимнинг морфофункционал кўрсаткичларининг иммун тизимга ижобий таъсири асосланган;

термик куйиш кўзғатилган ҳайвонлар тимус, лимфа тугунлар, талоқда ривожланган патоморфологик ўзгаришларнинг ўзига хос белгилари исботланган;

аллофибробласт билан даволанган термик куйишда ҳайвонлар иммун тизими марказий ва периферик аъзоларидаги ўзига хос морфологик ўзгаришлар мавжудлиги исботланган;

термик куйиш натижасида ҳайвонлар иммун статусининг иммунологик кўрсаткичларида ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари пасайиб, гуморал иммунитет кўрсаткичлари кўтарилгани ва нейтрофиллар фагоцитозлаш қобилияти ва Т-киллерлар миқдорининг ошганлиги исботланган;

аллофибробласт билан даволанган термик куйишда ҳайвонлар иммун статуси кўрсаткичларида тажрибанинг илк даврларида Т-хелпер ҳисобига Т-лимфоцитлар миқдорининг камайиши, охириги даврларда кўтарилиши, апоптозни фаоллаштирадиган CD95 ҳужайраларнинг кўпайиши ва ҳужайравий иммунитет фаоллигини кўрсатувчи МПО/МСО (миграцияни пасайтравчи омил/миграцияни стимулловчи омил) нисбатан коэффицентининг кўтарилганлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тажрибавий тадқиқотлар натижаларига кўра, иммун тизим марказий ва периферик аъзоларида аниқланган морфологик ўзгаришлар ва иммунологик кўрсаткичларда кузатилган ўзгаришлар баҳоланган;

термик куйишнинг иммунобиологик статуси куйиш касаллигига чалинган беморлар иммунитетини тузатиш бўйича амалий тавсиялар беришга имкон яратган;

тажрибавий термик куйишда иммун тизимнинг ўзгаришлари хусусиятлари бўйича услубий тавсиянома яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган умумморфологик, иммунологик, гистологик, иммуногистокимёвий ва статистик текширув усуллар билан асосланган. Термик куйишда қўлланилган ўстирилган аллофиборобластлар жароҳат соҳасининг битиши ва иммун тизим аъзоларида ижобий ўзгаришлари илмий ва амалий жиҳатдан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти термик куйишда иммун тизимида патоморфологик ва иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгаришлари ўзига хослиги, бу ўзгаришлар эса куйишда иммунитет ҳолатини яхшилаш бўйича амалий тавсия бериш имконини яратганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти термик куйишда нафақат терида жароҳат бўлиши, балки ички аъзоларда, айниқса, иммун тизими аъзоларида патологик ўзгаришларга олиб келиши сабабли организмни ўз вақтида термик куйишдан муҳофаза қилиш тавсия этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажрибада термик куйишда иммун тизимининг морфологик тавсифини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Тажрибада термик куйишда иммун тизими ўзгаришларининг хусусиятлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 20 майдаги 8н-д/117-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада тажрибий термик куйишда иммун тизими ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари, тимуснинг патоморфологик ўзгаришларни баҳолаш, уларнинг олдини олиш ҳамда ўз вақтида самарали даволаш тартибини тизимли ташкиллаштириш имконини берган;

Тажрибада термик куйишда иммун тизимининг морфологик тавсифини баҳолашнинг ўзига хос хусусиятларини патологоанатомик ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш асосида олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси иммунология илмий тадқиқот институти илмий лабораторияси ҳамда Республика суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Хоразм филиали амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 30 декабрдаги 8н-з/264-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши термик куйишни эрта ташхислаш, башоратлаш ва самарали даволаш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, асоратларни, ногиронликни ва даволаниш муддатларини камайтириш, куйган беморларнинг иммун тизимини тиклашга қаратилган амалий тавсияларни жорий қилиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 115 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Термик куйишда иммун статуснинг ўзига хос ўзгаришлари**» деб номланган биринчи бобида термик куйиш(ТК) ва уни ўстирилган аллофибробластлар (ЎАФ) билан даволаш муаммоси бўйича маҳаллий ва хорижий муаллифлар илмий нашрларининг таҳлилий натижалари келтирилган. Ушбу патологиянинг ривожланиши, патогенези, морфогенетик механизмлари таҳлил қилиниб, илмий ва амалий аҳамияти баён этилган. Мазкур муаммо бўйича охириги йилларда нашр қилинган илмий ишлар асосида иммун тизимининг марказий ва периферик аъзоларида ривожланадиган морфологик ўзгаришлар ёритилган. ТКда организмда юз берадиган клиник ўзгаришларни башоратлаш учун иммунологик текширувлар ўтказиш зарурлиги кўрсатилган. Кенг кўламдаги илмий тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, куйиш касаллигида ва уни аллофибробласт билан даволашда иммун тизим аъзоларининг морфологик ўзгаришлари ва қоннинг иммунологик тизимидаги ўзгаришлар ҳақидаги маълумотларнинг ҳозирги кундаги ҳолати, мазкур муаммони ҳал этиш бўйича илмий изланишларни давом эттириш заруратини кўрсатиб беради.

Диссертациянинг «**Термик куйиш ва уни аллофибробласт билан даволаш натижаларини баҳолаш учун фойдаланилган материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тажрибавий материалларнинг умумий таърифи берилган бўлиб, тадқиқотларда фойдаланилган усуллар баён этилган. Тажрибалар вазни 180-200 граммли 60 та оқ эркак каламушларда ўтказилди ва улар 3 та гуруҳга бўлинди: чуқур термик куйиш кўзғатилган 30 та каламуш, чуқур термик куйиш кўзғатилиб, аллофибробластлар билан даволаган 24 та каламуш ва 6 та соғ каламушлар (1-жадвалга қаранг).

Тажрибавий ҳайвонлар сони ва гуруҳи

№	Каламушлар гуруҳлари	Текширув кунларида каламушлар миқдори						жами
		0	3	6/3	10/7	17/14	24/21	
1.	ТК	-	6	6	6	6	6	30
2.	ТК+ЎАФ	-	-	6	6	6	6	24
3.	Соғлом	6	-	-	-	-	-	6
	Жами:	6	6	12	12	12	12	60

Изоҳ: 6/3 кузатув кунлари ва даволаш кунлари.

Ҳайвонлар терисини термик куйдириш тажрибаси куйидагича амалга оширилди, ҳайвонлар эфир наркози билан ухлатилиб, 100° С даражада қиздирилган темир орқа елка соҳанинг терисига намланган дока устидан 16 сония босиб турилди. Ўлчами 6x4 смли қиздирилган темир пластинка ёрдамида каламушлар умумий терисининг 18-20 % тенг соҳасида чуқур термик куйиш (ШБ даража) келтириб чиқарилди. Бирламчи ўстирилган аллофибробластлар (ЎАФ) 14–17 кунлик каламуш эмбрионларини эмбрионал тери қопламаларини ферментизация йўли билан 199 культурал муҳитда фибробластлар ўстирилди. Аллоген фибробластлар сифатида эмбрионал фибробластлардан фойдаланиш катта клиник самара беради. Чунки улар катта пролифератив потенциалга эга.

Тайёр қилинган фибробластли суспензия 2 – гуруҳни даволашда ишлатилди. Суспензиянинг 1 мл 230000 хужайра тутди. 2-гуруҳдаги ҳайвонлар терисининг куйган соҳасидан некрозланган қасмоқни тажрибанинг 3-кунда кесиб олиб ташланди ва яра юзасига аллофибробластли суюқликдан 0.2мл ҳар см² миқдорида жароҳат юзасига томизилди ҳамда устига физиологик эритма ва гентамицин билан намланган дока қўйиб боғланди. Ҳайвонлар тажрибанинг 3, 6, 10, 17, ва 24-кунлари декапитизация йўли билан сўйилди ва улардан олинган материаллар куйидаги усулларда текширилди: Тимус, талок, лимфа тугунлар ва куйиш яра соҳаси тўқимаси морфологик текшириш учун олинди ва 10 %ли фосфат буферли формалин эритмасида фиксацияланди. Материаллардан одатий усулда парафин блокланди. Блоклар МС-2 микромомида 5-6 мкм қалинликда кесилиб, гематоксилин-эозин бўёғида бўялди ва ёруғлик микроскопида текширилди.

Иммуногистокимёвий текширувлар Даниянинг Dako фирмасининг олдиндан тайёрланган бирламчи антителалар эритмасидан фойдаланиб амалга оширилди ва натижалар махсус тизимлар – EnVision, Peroxidase DAB+ (Dako, Дания) ва BioGenex, США ёрдамида баҳоланди.

Иммунологик текширувлар. Ҳайвонлар иммунологик статуси Ф.Ю. Гариб (1995) ва М.В. Залялиева (2004) унификацияланган тест усулида баҳоланди. Ҳайвонлар қони гепарин қўшилиб пробиркага олинди. Лимфоцитларни ажратиш умумий тартибда А. Воум усулида бажарилди.

Лимфоцитларнинг субпопуляциялари моноклонал антителалар ёрдамида (ООО «Сорбент-сервис», Москва) юзаки маркерлари: CD3, CD4, CD8, CD 16, CD20 и CD95 билвосита розетка пайдо қилиш усули бўйича фоизларда ҳисобланди. Нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги 2,3 мк диаметрли латекс заррачалари ёрдамида аниқланди.

Иммунологик текширувларнинг миқдорий кўрсаткичларига статистик ишлов бериш Microsoft Excell 7,0 дастурида амалга оширилди.

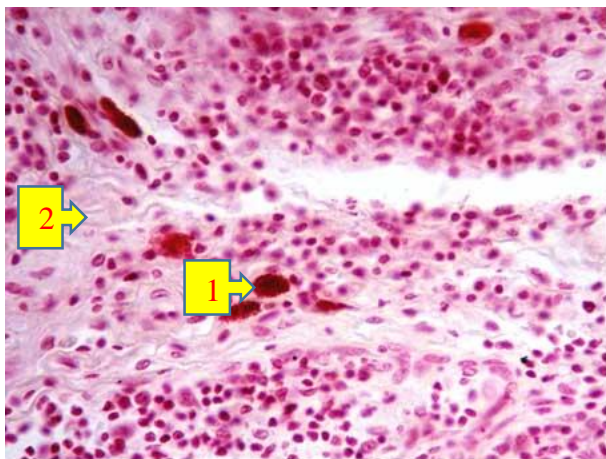
Иммунитетнинг функционал кўрсаткичларини капиллярларда лейкоцитлар миграциясининг тўхташ реакцияси (ЛМТР) усулида текширилди (Л.И.Миркамалова, 2000). Бунда қуйидагилар текширилди: периферик қонда лейкоцитларнинг спонтан миграцияланиши (ПҚЛСМ); Т-лимфоцитларнинг КонАга нисбатан цитокинлар ишлаб чиқарилиши икки миқдорда (2,5 ва 10 мкг/мл): қондаги лейкоцитлар миграциясини пасайтирувчи (МПО) ва стимулловчи (МСО) омиллари аниқланди; қондаги лейкоцитлар миграциясини фаоллаштирувчи спонтан цитокинлар; тери антигенига нисбатан *in vitro* сенсibiliзацияланиш ўрганилди.

Ҳар бир ҳолатда лейкоцитларнинг ўртача югуриши (ЛЮ) абсолют сонларда аниқланди (1бирл. = 0,1 мм). Қуйидаги формулаларда лейкоцитларнинг миграцияланиш индекси (МИ) ва миграциясини тўхтатиш индекси (МТИ) ҳисобланди: $МИ = ЛЮ_{тажриба} / ЛЮ_{назорат}$ (1), $МТИ = (1 - МИ) \times 100\%$ (2). МТИ агар $МИ < 0,85$ га тенг бўлса мусбат ва МПО ишлаб чиқарилишидан дарак беради. Агар $МИ > 1,15$ бўлса манфий ҳисобланади. Демак, МИ 0,85 - 1,15 оралиғида бўлса Т-лимфоцитлар функционал фаоллиги паст ҳисобланади. Тери антигенига (ТАг) нисбатан *in vitro* сенсibiliзацияланиш $МИ < 0,85$ (МТИ-15%) бўлганда мусбат ҳисобланади.

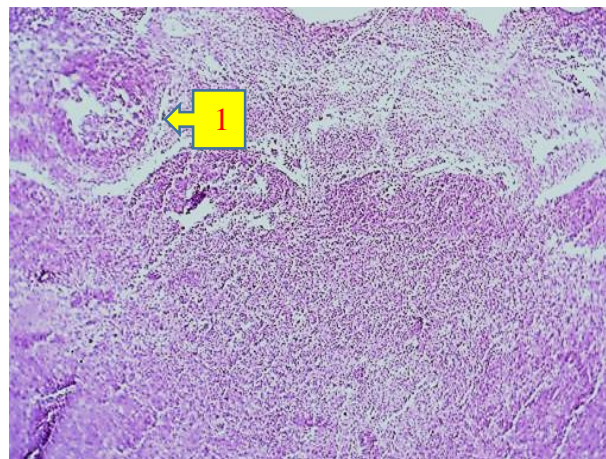
Диссертациянинг «**Термик куйиш динамикасида иммун тизим аъзоларидаги патоморфологик ўзгаришлар**» деб номланган учинчи бобида, тимус, талоқ ва лимфа тугунларда ривожланадиган структур ўзгаришлар келтирилган. Термик куйишда теридаги ўзгаришлар ҳам келтирилган. Тажрибани охириги кунларида тери куйган жойида жароҳат қирралари қисқарганини, қирралар атрофида грануляциян тўқима мавжудлигини кўриш мумкин. Тери бутунлиги тикланмаган.

Тимусдаги ўзгаришлар. Термик куйишнинг илк даврларидан бошлаб яъни тажрибанинг 3-кунида тимуснинг ташқи пардаси ва бўлакчалари орасига кирган бириктирувчи тўқима тутамларида семиз хужайраларнинг кўпайганлиги, улардан аксарияти дегрануляцияланган ҳолатдалиги аниқланди (1-расмга қаранг). Бу ҳолат термик шикастланишга жавобан нейро-эндокрин реакциянинг морфологик белгиси ҳисобланади, яъни семиз хужайралар ўзидан гистомин ва серотонин ишлаб чиқазиб, бириктирувчи тўқимада шиш, мукоид ва фибриноид бўкиш каби ўзгаришларни ривожлантириб, тўқима ўтказувчанлигини оширади. Бу каби патоморфологик ўзгаришлар тимус бўлакчалари паренхимасида ҳам ривожланганлиги, яъни қон томирларнинг тўлақонлиги, периваскуляр ва интерстициал шиш ривожланиши кузатилди. Бу ўзгаришлар асосида тимуснинг ретикуляр строма хужайралар цитоплазмаси

хам вакуоллашиб, шишга учраганлиги, уларнинг атрофидаги лимфоцитларнинг аксарияти кариолизис, кариорексисга учраб некроз ва апоптоз кўринишида нобуд бўлганлиги аниқланди. Бу каби патоморфологик ўзгаришларнинг оқибатида тимуснинг иккиламчи атрофияси ёғли метаморфоз келиб чиққанлиги кузатилди. Тажрибанинг 6-кунида тимусни пўстлоқ ва мағиз қисми фарқланмайди. Тажрибанинг 10-кунида тимусда ретикуляр хужайралар билан бирга лимфоцитларни ҳам аниқланиб, атрофия сақланган, бироқ, дегрануляцияланган хужайралар аниқланмайди. Тажрибанинг 17-кунидан бошлаб тимуснинг пўстлоқ қаватида яна қайтадан лимфоцитларнинг кўпайиши ва патологик лимфоид фолликулалар пайдо бўлиши кузатилади. Бу патоморфологик ўзгаришлар куйган тери юзасидаги қозғоқ таркибидаги оксилли моддаларнинг денатурацияланиб, антигенга айланишига жавобан тимусда лимфоцитларнинг аутоиммун жараёнга хос пролиферацияси ривожланади (2-расмга қаранг).



1-расм. I гуруҳ. ТК 3-куни. Тимус.
Дегрануляцияланган хужайралар (1)
бўлакчалар оралик стромасида (2). Бўёқ:
гематоксилин ва эозин. X:об. 40, ок. 15.



2-расм. I гуруҳ. ТК 17-куни Тимуснинг
патологик лимфоид фолликуллари (1).
Бўёқ: Г-Э, X:10x15

Улар орасида макрофагларни ҳам кузатишимиз мумкин. Тажрибанинг 24 – кунида тимусда гиперплазия кузатилади ва пўстлоқ, мағиз қисмларини фарқлаш кийинроқ бўлсада фарқлаш мумкин. Пўстлоқ қисмида макрофагларни кузатишимиз мумкин.

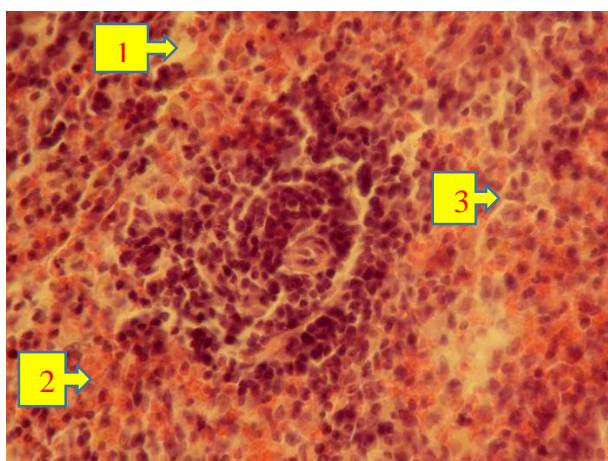
Талоқдаги ўзгаришлар. Термик куйиш кўзғатилган каламушлар талоғи микроскопик усулда текширилганда маълум бўлдики, тажрибанинг илк даврларида (3-куни) қизил пульпа майдонида шиш, қон куйилишлар (3-расмга қаранг), семиз хужайра ва макрофаглар кўпайишидан кенгайган. Синусоидлар чегаралари ноаниқ. Бильрот тутамлари структур бирликлари титилган, фибриноид некрозга учраган ҳолатда.

Тажрибани 6 -кунида оқ пульпада лимфоцитлардан ташқари кам миқдорда моноцитлар ва макрофаглар учрайди, қизил пульпада мегакариоцитлар аниқланилади. Талоқ оқ пульпаси унча катта бўлмаган лимфоид фолликулалардан иборат, улар атрофидаги маргинал майдон кенгайиб чегаралари ноаниқлашган, қизил пульпага кўшилиб кетган.

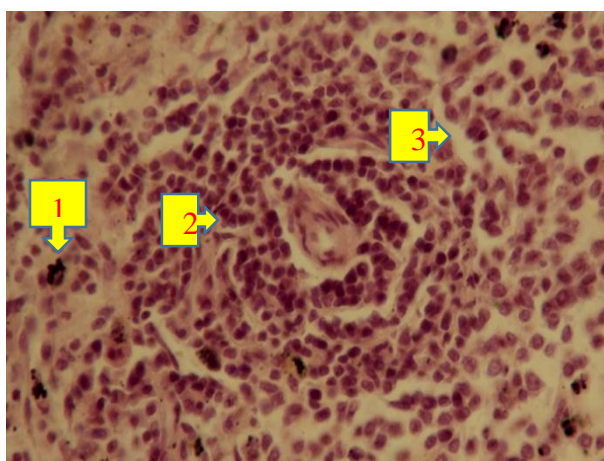
Лимфоид фолликулалар ва периартериал Т-майдон алоҳида-алоҳида бир-биридан узоқлашиб жойлашган. Лимфоид фолликулалари титилган ва унда герминатив майдон ва лимфоцитар халқа чегаралари аниқланмайди. Периартериал майдонда жойлашган лимфоцитлар ядролари нисбатан гиперхромли, улардан гуруҳ-гуруҳ лимфоцитлар бир-бирига яқинлашиб тўпламлар пайдо қилиб жойлашган. Бундай тўпламлар орасида ретикуляр хужайра ёки макрофаг жойлашганлиги аниқланади.

Тажрибанинг 10-кунида талок оқ пульпаси яққол намоён бўлади, марказий соҳа атрофида лимфоцитлардан ташқари моноцит ва макрофагларни кузатишимиз мумкин. Оқ пульпа атрофида маргинал соҳа яққол намоён бўлади. Қизил пульпада томирлар кенгайиши ва тўлақонлилик сақланган. Синусларда плазмобласт ва плазмоцитлар аниқланади. Тажрибанинг 17-кунида талокда марказий зона атрофида лимфоцитлар орасида моноцитлар ва макрофагларни кузатишимиз мумкин, оқ пульпа атрофида маргинал зона кийин фарқланади.

Термик куйишнинг сўнги даврлари яъни 24- кунида талокда шиш, дисциркулятор ва лимфадеструктив ўзгаришлар нисбий ҳолдаги лимфогистиоцитар пролифератив жараёнга айланганлиги кузатилади. Талок оқ пульпаси тажрибанинг илк давридан фарқли ўлароқ аниқ структур ўзгаришларга учраганлиги кузатилади. Бунда, лимфоид фолликулаларнинг атрофияланганлиги, айримларининг ўрнида дистрофия ва деструкцияга учраган ретикуляр стромаси сақланиб қолганлиги топилди. Маргинал майдоннинг аниқланиши кийин, бу соҳада асосан макрофаглар ва гистиоцитар хужайралар кўпайиб, ўзига хос тўрсимон нозик тўқима пайдо бўлганлиги аниқланди. Периартериал Т-майдон нисбатан сақланиб қолган, ундаги ретикуляр хужайралар гипертрофияланган, лимфоцитлари нисбатан гипохромияга учраб, алоҳида-алоҳида тўпламлар пайдо қилиб жойлашган (4-расмга қаранг).



3-расм. I гуруҳ. ТК 3-куни. Қизил пульпада шиш (1), қон қуйилишлар (2) ва лимфодеструкция (3). Бўёқ:Г-Э. Х:40x15.



4-расм. I гуруҳ. ТК 24-куни. Макрофагал (1) ва ретикуляр пролиферация, оқ пульпа атрофияси (3). Бўёқ:Г-Э. Х:40x15.

Демак, термик куйишга жавобан, талокда дастлаб шиш, кучли дисциркулятор ва лимфодеструктив ўзгаришлар ривожланган бўлса,

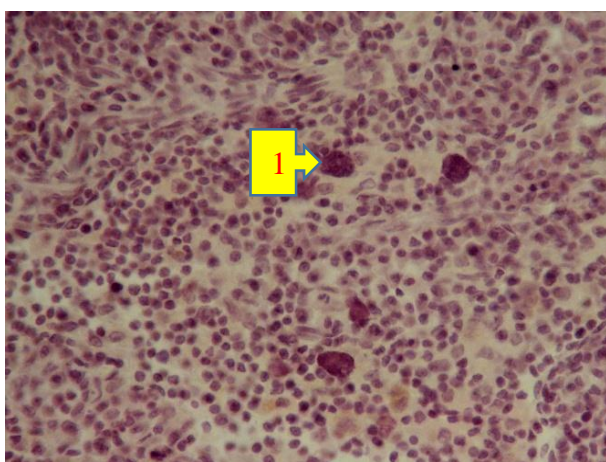
тажрибанинг охириги даврларига келиб, ҳам қизил, ҳам оқ пульпада макрофаглар ва ретикуляр хужайралар пролиферацияси, уларнинг фагоцитозлаш фаолиятининг ошиши, аксариятида оксилли дистрофик ўзгаришлар ривожланиши кузатилди. Лимфоид хужайралар структур-функционал кўринишидан депрессияга тушганлигини кўриш мумкин.

Лимфа тугунларидаги ўзгаришлар. Тажрибавий термик куйишга жавобан лимфа тугунларда ҳам дастлаб биологик фаол моддалар ишлаб чиқарувчи дегрануляцияланган семиз хужайралари кўпайиб (5-расмга қаранг), фаоллашиб, ўзларидан гистамин ва серотонин ишлаб чиқаради. Натижада лимфа тугунлар майда қон томирлари кенгайиб, тўқимасида шиш, мукоид ва фибриноид бўкиш ривожланади. Бу ўзгаришлар лимфа тугунининг ташқи пардаси, парда ости синусиоди ва ичига кирувчи устунларида кўпроқ намоён бўлганлиги аниқланди.

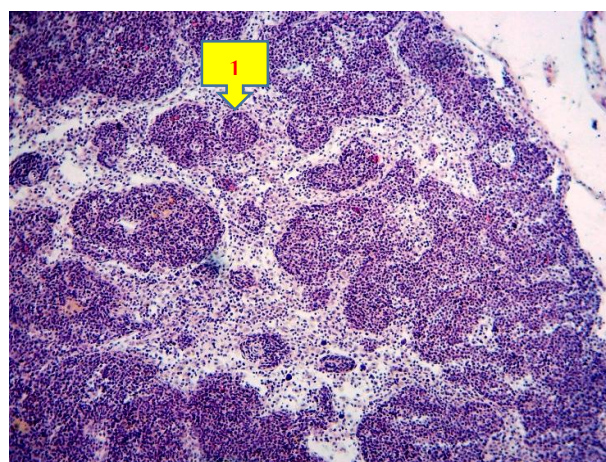
Тажрибанинг 6–кунида кичик ёруғ марказли лимфоид фолликулалар аниқланилади. Термик куйиш динамикасида лимфа тугуннинг паракортикал соҳаси ва мағиз синусоидларида қон қуйилишлар пайдо бўлганлиги кузатилди.

Тажрибанинг 10- кунида лимфа тугуннинг пўстлоқ қаватида лимфоид фолликулалар шакли бузилиб, ташқи парда остида лимфоцитларнинг узлуксиз ҳолдаги зичлашлашиб тўпланганлиги кузатилди. Бу лимфоцитларнинг гистологик тузилиши, уларнинг фаоллиги кескин пасайганлигини кўрсатади. Уларнинг атрофида, паракортикал майдонда ва хатто мағиз қават синусоидлари деворида гистиоцитлар, макрофаглар ва ретикуляр хужайралар кўпайганлиги кузатилади. Бу ўзига хос гистиоцитар инфильтрат пайдо қилганлиги аниқланди. Инфильтрат лимфа тугуннинг паренхимаси бўлган лимфоцитларни четга суриб, деструкцияга учратиб, атрофия жараёнини ривожлантирган.

Тажрибанинг 17- куни иккиламчи лимфоид фолликулалар пайдо бўлганини кузатишимиз мумкин (6-расмга қаранг).



5-расм. I гуруҳ. ТК 3-куни. Л/тугун.
Дегрануляцияланган хужайралар (1) мағиз соҳасида. Бўёк:Г-Э. X: 40x15.

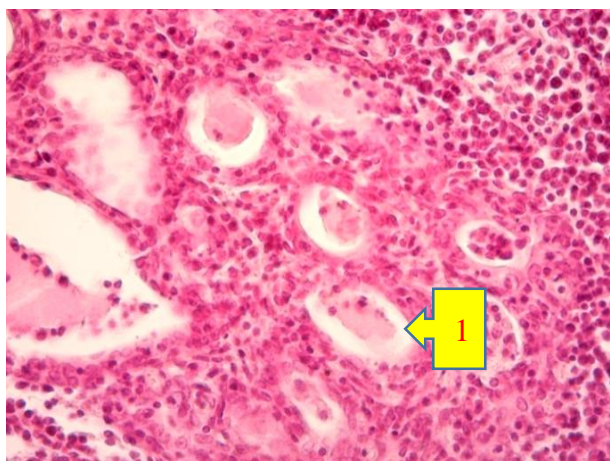


6-расм. I гуруҳ. ТК 17-куни. Лимфа тугун.
Иккиламчи лимфоид фолликулалар (1).
Бўёк:Г-Э. X: 10x15

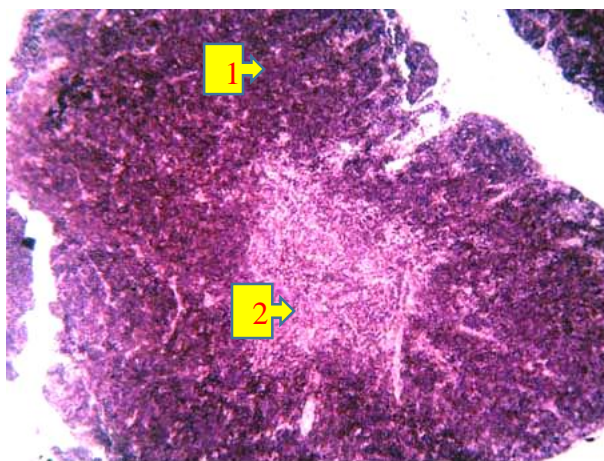
Лимфа тугундаги бу кўринишидаги морфологик ўзгаришлар аъзонинг депрессияга тушганлигидан далолат беради. Тажрибанинг 24–кунида лимфа

тугунининг кортикал зонаси атрофияланган, медулляр ва кортикал синуслар гистиоцитлар пролиферацияси ҳисобига кенгайган.

Диссертациянинг «Термик куйишни аллофибробластлар билан даволаганда иммун тизим аъзоларидаги морфологик ўзгаришлар» деб номланган тўртинчи бобида, тимус, талоқ ва лимфа тугунларда ривожланадиган структур ўзгаришлар келтирилган. ТКни аллофибробластлар билан даволанган, тимус стромасида семиз ҳужайраларнинг кўпайганлиги, тажрибанинг 6-куни улардан аксарияти дегрануляцияланган ҳолатдалиги аниқланди. Бу даволанган гуруҳнинг ўзига хослиги тажрибанинг 10-кунидан, аъзонинг барча морфофункционал соҳаларида ретикуляр ҳужайралар ва макрофагларнинг пролиферацияланиши кузатилди. Натижада, тимус пўстлок қавати лимфоцитлари орасида ва ташқи пардасига туташган ҳолда йирик гипертрофияланган ретикуляр ҳужайралар пайдо бўлганлиги, тажрибани 17-куни мағиз қавати майдони кенгайганлиги, ретикуляр ҳужайралар ва макрофаглар пролиферацияланган ва Гассал таначалари кўпайиб, кистоз бўшлиқларга айланганлиги (7-расмга қаранг), тажрибанинг 24-кунида эса, тимуснинг тўлиқ барча морфофункционал соҳалари сақланганлиги кузатилди (8-расмга қаранг).



7-расм. II гуруҳ ТК 17-куни. Тимус, Гассал таначалари кўпайиши ва кистозланиши (1).
Бўёк: Г-Э. X:40x15.

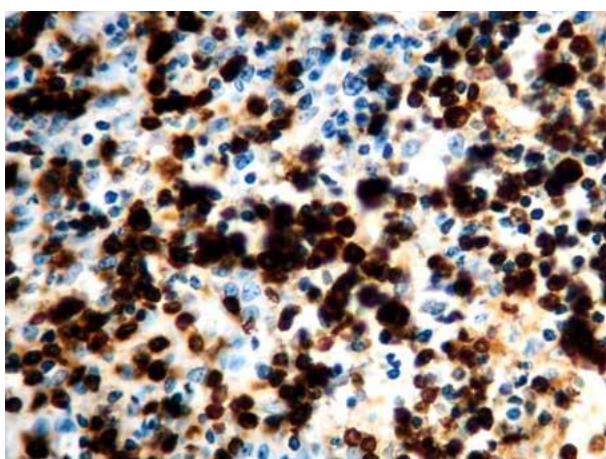


8-расм. II гуруҳ ТК 24-куни. Тимус, пўстлок (1) ва мағиз (2) қаватлари сақланиб қолиши. Бўёк: Г-Э. X:10x10

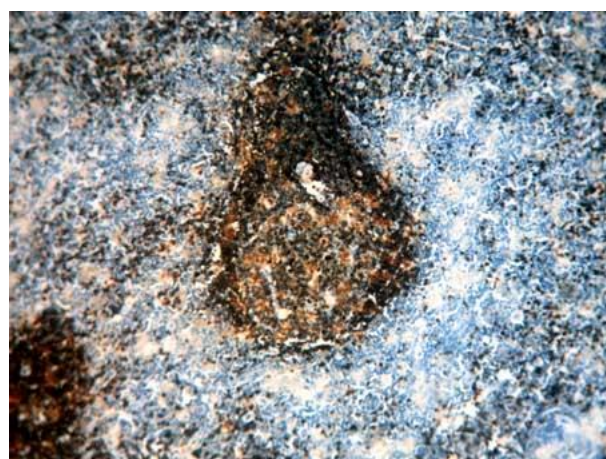
Талоқ. Термик куйишни аллофибробластлар билан даволаш гуруҳида ҳайвонлар талоғи микроскопик текширилганда шу ҳолатлар аниқландики, бунда ҳам тимус ва лимфа тугунлардагига ўхшаб, дастлаб дисциркулятор ўзгаришлар, кейин эса дистрофик ва деструктив ўзгаришлар ривожланиши тасдиқланди. Булардан дисциркулятор ўзгаришлар қизил пульпада устун турса, деструктив ва пролифератив ўзгаришлар оқ пульпада кўпроқлиги кузатилди. Қизил пульпада асосан тўлақонлик, қон куйилишлар ва уларга жавобан макрофагал реакция кузатилади. Оқ пульпада асосий ўзгаришлар тажрибанинг илк даврларида ЎАФ билан даволашнинг 3- кунида маргинал майдоннинг шишга, титилишга учраб кенгайиши, чегарасини ноаниқлиги намоён бўлди. Кейинги кунларида даволашга жавобан оқ пульпанинг деярлик барча соҳаларида стромал ҳужайралар бўлган ретикулоцитлар ва

макрофагларнинг пролиферацияланиши кузатилди. Даволанишни 14–кунида (ТКни 17-куни) оқ пульпа фолликулаларида гиперплазияни кузатишимиз мумкин. Қизил пульпада тўлақонлилик сақланган томирлари кенгайган. Ретикуляр строма пролиферацияланган. ЎАФ кўчириб ўтказилганининг 21-куни (Тажрибанинг 24-куни) оқ пульпанинг морфофункционал соҳалари чегаралари аниқлангани кузатилди. Талоқ лимфоид фолликулаларида герминатив майдон, лимфоцитар ҳалқа ва маргинал майдон ўзига хос морфологик тузилишларга эга бўлди. Айниқса, периартериал Т-майдон хатто меъёрдагидан ҳам катталашиб, ҳам артерия атрофида, ҳам перифериясида ретикуляр хужайраларнинг пролиферацияланиши аниқланди.

Лимфа тугун. Термик куйишни аллофибробластлар билан даволаш натижасида, тажрибанинг илк давларида лимфа тугунда ҳам юқорида кўрсатилганидек, умумий дисциркулятор ва деструктив ўзгаришлар ривожланади. Ўзига хос ўзгаришлар тажрибанинг охириги даврларида кузатилади. Бунда лимфа тугуннинг ташқи пардасидан бошлаб, периферик синусида, ичига кирувчи устунларида, барча томирлари атрофида ва мағиз қавати синуслари деворида моноцитар-макрофагал ва гистиоцитар-ретикуляр хужайраларнинг кўпайиши кузатилади. Термик куйишни ўстирилган аллофибробластлар билан даволашнинг 14 – кунида лимфа тугунинг пўстлоқ қисмида бирламчи ва иккиламчи лимфоид фолликулалар, паракортикал қисмида кўплаб макрофаглар инфильтрацияси кузатилди. Кейин эса бу хужайралар пўстлоқ қавати лимфоид фолликулаларига диффуз ҳолда кириб бориб, инфильтрациялангани аниқланди. Мағиз қавати синусоидлари деворида бу хужайралар кўпайган бўлса, синусоидлар ичи В-лимфоцит ва плазматик хужайралар билан тўлган. Бу ҳолат CD20 хужайраларни иммуногистокимёвий текширишда, уларга хос интенсив бўялиши билан тасдиқланди (9-расмга қаранг). Лимфоид фолликулалар четида ва паракортикал майдонда Т-лимфоцитлар тўпланганлиги кузатилди (10-расмга қаранг).



9-расм. Лимфа тугун мағиз қаватида CD20 хужайраларнинг кўплиги. Иммуногистокимё усули.



10-расм. Лимфа тугун паракортикал соҳада CD3 Т - лимфоцитлар тўпланиши. Иммуногистокимё усули.

Тажрибавий термик куйишни ўстирилган аллофибробластлар билан даволашнинг 21–кунида лимфа тугунининг пўстлоқ қисми қисқарган, медуляр

ва кортикал синуслар кенгайганлиги аниқланди.

Диссертациянинг «Термик куйишда каламушлар қони иммунологик кўрсаткичларининг ўзгариши» деб номланган бешинчи бобида иммунологик кўрсаткичлар келтирилган. Термик куйиш ҳайвонлар иммунологик реактивлигининг ўзгаришига олиб келди. Тажрибанинг 3-кунидан бошлаб, ҳайвонлар иммун статуси кўрсаткичлари ҳам миқдор, ҳам сифат жиҳатидан кескин ўзгаришга учради (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Каламушларда тажрибавий термик куйиш динамикасида иммун тизимнинг миқдорий кўрсаткичлари, $M \pm m$ ($n=30$)

Кўрсаткичлар	Меъёр назорат	Куйишдан кейинги кунлар				
		3-кун	6-кун	10-кун	17-кун	24-кун
CD3, %	51,5±1,05	35,0±0,81*	42±0,73*	44±0,47*	47,3±0,91	48,8±0,60*
CD4, %	33,5±0,67	23,1±0,40*	25,8±0,74*	29,1±0,47*	32,1±0,74	30,3±0,61*
CD8, %	16,1±0,79	11,8±0,47*	13,5±1,11*	15±0,57	17,8±0,60	16,6±0,42
CD4/CD8	2,08	1,96	1,91	1,94	1,80	1,82
CD 16,%	10,3±0,33	11±0,57	15,6±0,33*	17,1±0,65*	17±0,57*	10,6±0,49
CD95, %	15,8±0,30	20±1,46*	21±0,65*	21,1±0,47*	20,1±0,70	20,5±0,36
CD20, %	20,1±0,60	21,6±1,17	26±0,96*	17,3±0,55*	18,8±0,60	18,1±0,30*
НФФ, %	46,5±1,25	31±1,36*	37,3±0,84*	34,6±1,05*	35,1±1,88*	40,5±0,99*

Изоҳ: * - назоратга нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$).

T лимфоцитлар қаторининг барчаси, жумладан CD3 хужайра 35,0±0,81%гача тушиб кетганлиги кузатилди. T-лимфоцит субпопуляциялар миқдори: CD4 23,1±0,4%, CD8 11,8±0,47% гача тушиб, улар орасидаги иммунитетни бошқариш индекси бузилган. CD95 миқдорининг меъёрдаги 15,8±0,3%дан 20±1,46% гача кўтарилиши апоптоз жараёнининг фаоллашувидан дарак беради. Тажрибанинг илк даврларида носпецифик ҳимоя тизим омилларининг тушиб кетганлиги, жумладан нейтрофиллар фагоцитозлаш фаоллиги 31,0±1,36%гача пасайиб, фагоцитозланган заррачалар сони 2,5гача камайган. Бу ҳолат табиий киллерлар (CD16) миқдорининг ошиши билан намоён бўлди. Тажрибанинг кейинги даврларида T-хужайрали иммунитет кўрсаткичлари кўтарилиб, меъёрга яқинлашганлиги кузатилди. Лекин, табиий киллерлар миқдори 17-кунгача ошиб бориб, 24-кунда меъёрга яқин миқдорга қайтганлиги аниқланди. CD95 миқдори динамикада юқори даражада сақланиб қолиши, апоптоз доимий равишда юқорилигидан хабар беради. Яна бир аҳамиятли факт, бу динамикада нейтрофиллар фагоцитозлаш фаоллигининг пастлиги, тажрибанинг охириги 24-кунда бор-йўғи 40,5±0,99%гача кўтарилгани кузатилди. Нейтрофиллар фагоцитозлаш фаоллиги тажрибанинг барча даврларида паст кўрсаткичда эканлиги аниқланди.

Иммунитетининг функционал кўрсаткичлари. Тажрибанинг 3-кунда периферик қонда лейкоцитларнинг ўз-ўзидан (спонтан) миграцияланиши (ПК ЛСМ) кескин пасайиши ($38,7 \pm 2,47$; $P < 0,05$), нейтрофиллар фагоцитозлаш фаоллигининг тушиши билан мос келди. ЛМПО пасайиши 12% ($MI = 0,88 \pm 0,03$) тенг бўлди, меъёрда 37% ($MI = 0,63 \pm 0,03$). КонАга нисбатан ЛМСО нинг ишлаб чиқарилиши ҳам пасайди-10% ($MI = 1,10 \pm 0,06$), меъёрдаги -18% ўрнига ($MI = 1,18 \pm 0,02$). Натижада, МПО/МСО нисбат кўрсаткичи ҳам жуда паст бўлди, яъни 1,2 меъёрда 2,06га тенг. Тажрибанинг кейинги босқичида, яъни 10-кунгача ҳам ЛМПО, ҳам ЛМСО кескин ошиб, 17, 24-кунда меъёрий кўрсаткичига яқинлашганлиги кузатилди. Натижада МПО/МСО нисбат кўрсаткичи 10-кунгача камайиб бориб, кейинги даврларда кескин ошганлиги аниқланди (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Тажрибавий куйиш касаллиги динамикасида каламушлар иммунитетининг функционал кўрсаткичларининг ўзгариши, $M \pm m$ (n-30)

Кўрсаткичлар	Меъёр	Куйишдан кейинги кунлар				
		3- кун	6- кун	10-кун	17- кун	24- кун
ПК ЛСМ, .	$45 \pm 0,91$	$38,7 \pm 2,47^*$	$31,2 \pm 1,9^*$	$50,8 \pm 4,16$	$73,3 \pm 3,33^*$	$32,5 \pm 1,11^*$
Сп цит, МИ	$1,07 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	$0,56 \pm 0,08^*$	$1,30 \pm 0,03^*$	$1,22 \pm 0,02^*$	$1,27 \pm 0,02^*$
МПИ,%	-7	+30	+44	-30	-22	-27
ЛМПО, МИ	$0,63 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,03^*$	$0,95 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,04^*$	$0,72 \pm 0,02$
МПИ,%	+37	+12	+5	+14	+24	+28
ЛМСО, МИ	$1,18 \pm 0,02$	$1,10 \pm 0,06$	$1,16 \pm 0,02$	$1,31 \pm 0,03^*$	$1,07 \pm 0,01^*$	$1,08 \pm 0,01^*$
МПИ,%	-18	-10	-16	-31	-7	-8
МПО/МСО	2,06	1,20	0,31	0,45	3,43	3,5

Изох: * - Меъёрга нисбатан ишончлилик даражаси ($P < 0,05$)

Қондаги лейкоцитларнинг ўз-ўзидан миграцияланиши тажрибанинг 3, 6, 24-кунлари пасайганлиги, аммо 17-кунда кескин ошиб кетганлиги кузатилди ($P < 0,05$), бу ҳолат ҳайвонлар организмнинг заҳарланиши даврига тўғри келади. Ўз-ўзидан пайдо бўлувчи (спонтан) цитокинлар фаоллиги 3, 6-кунларда ошиши (МПИ 30% ва 44%), МПОнинг таъсирининг фаоллашувидан, 10, 17 ва 24-кунлари МПИ камайиши МСО (-30%, -22% -27%) альтернатив яллиғланишга қарши фаоллигининг ошишидан дарак беради.

Диссертациянинг «Тажрибавий термик куйишда аллофибробластлар қўлланишининг динамикасида ҳайвонлар иммунологик кўрсаткичлари» номланган олтинчи бобида иммунологик кўрсаткичларнинг ўзгариши кўрсатилган. ТК аллофибробластлар билан даволанган гуруҳда Т-лимфоцитлар миқдори тажрибанинг 6, 10, 17 ва 24-кунлари меъёрга нисбатан кескин камайганлиги ишончли даражада тасдиқланди. Бунда Т-лимфоцитларнинг камайиши асосан Т-хелперлар ҳисобига амалга ошди, қачонки, Т-киллерлар миқдори дастлаб бироз камайиб, тажрибанинг охириги даврида ошган ($P > 0,05$). Натижада, CD4/CD8 нисбат кўрсаткичи тажрибанинг илк даврида пасайиб, охирида меъёрга яқинлашганлиги кузатилди. Олинган натижаларда табиий киллерлар кўрсаткичи тажрибанинг барча даврларида

меъёрга нисбатан юқори даражада сақланиб қолди. В-лимфоцитлар миқдори 6 ва 17-кунлари 23%гача кўтарилиб, 10-куни 18%гача тушиб, 24-куни меъёрга яқинлашди. CD95 хужайралар миқдори 3, 6-кунлари кескин кўтарилиб, 17, 24-кунлари бироз камайганлиги апоптознинг фаоллашувидан дарак беради. Нейтрофиллар фагоцитозлаш фаоллиги тажрибанинг 6 ва 17-кунида биринчи гуруҳга қараганда кўтарилиб, тажрибанинг 10 - кунида паст кўрсаткичда эканлиги аниқланди. Биринчи ва иккинчи гуруҳ миқдорий иммунологик кўрсаткичларини таққослашда CD3 миқдори биринчи гуруҳга қараганда иккинчида, CD95 аксинча 1-гуруҳда кўпайган. Аллофибробластлар билан даволанган ТКда каламушлар иммунологик кўрсаткичларининг ўзгаришлар куйидагича бўлди. Лейкоцитларнинг ўз-ўзидан миграцияланиш даражаси меъёрга яқинлигича қолди. Т-хужайравий иммунитетнинг функционал фаоллигидаги ўзгаришлар ЛМСОни кўзғатувчи цитокинлар миқдори 8% (МИ=1,08±0,05) (P<0,05) камайганлиги, ЛМПОни тўхтатувчи цитокинлар миқдори эса меъёрга яқинлашган (МПИ = 36% МИ=0,64±0,03). Қон зардобдаги ўз-ўзидан пайдо бўлувчи цитокинлар ЛМПО+34%га тенглиги ва (МИ=0,66±0,025) прояллиғланиш фаоллиги юқорилигини кўрсатди. Периферик қондаги ўз-ўзидан миграцияланувчи лейкоцитлар аллофибробластлар билан даволаш таъсирида тажрибанинг 17-куни максимум (68,3±2,78 бирлик) кўрсаткичга эга бўлди, охирига келиб 37,5±2,02гача камайди (P<0,05). Тажрибанинг 10-кунида МПОни фаоллаштирувчи цитокинлар+34%, тажрибанинг охиригача сақланиб қолди. КоНА билан индукцияланган ЛМПО 10-кунда 23%гача камайди, тажрибанинг охирига келиб 34%га кўтарилди, бунда ЛМСО 24-кунгача назорат гуруҳи кўрсаткичи билан бир хиллигича қолди. Даволанмаган гуруҳда МПО/МСО меъёрга нисбатан (2,06) жуда паст (1,2), аллофибробласт билан даволанган гуруҳда эса бу кўрсаткич 4,5 гача кўтарилди, бу ҳолат хужайравий иммунитет фаоллиги ошганлигидан далолат беради (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Аллофибробласт билан даволанган термик куйишда иммунитетнинг функционал кўрсаткичлари, М±m (n=24)

Кўрсаткичлар	Меъёр	Куйишдан кейинги кунлар			
		6-кун	10-кун	17-кун	24-кун
ПК ЛСМ,	45±0,91	45,0±1,11	44,1±3,27	68,3±2,78*	37,5±2,02*
Сп цит, МИ	1,07±0,03	0,66±0,02*	1,26±0,021*	1,18±0,02*	1,17±0,02*
МПИ,%	-7	+34	-26	-18	-17
ЛМПО, МИ	0,63±0,03	0,64±0,025	0,77±0,070	0,72±0,027	0,66±0,021
МПИ %	+37	+36	+23	+28	+34
ЛМСО, МИ	1,18±0,02	1,08±0,045*	1,16±0,09	1,12±0,02	0,16±0,01
МПИ,%	-18	-8	-16	-12	-16
МПО/МСО	2,06	4,50	1,44	2,33	2,12

Изоҳ: * - Меъёрга нисбатан ишочлилиқ даражаси (P<0,05)

Диссертациянинг «Аллофибробластлар билан даволанган термик куйишда ҳайвонларнинг махсус реактивлиги кўрсаткичлари» бўлимида ҳайвонлар махсус реактивлигини текшириш мақсадида, соғлом ҳайвонлар

териси антигенига *in vitro* усулида тадқиқот ўтказилди. Назорат гуруҳида кон лимфоцитларининг тери антигенига нисбатан сезгирлигининг пастлиги (МИ=0,88±0,022 ва МПИ=+12%) ва ўта сезувчанлик реакцияси йўқлиги хос, лекин тажрибанинг 3-кунида бу кўрсаткичларнинг кескин юқорилиги, сезувчанликнинг ошганлигидан дарак беради (5-жадвалга қаранг).

5-жадвал

Термик куйиш ва уни аллофибробласт билан даволанганди тери антигенига нисбатан *in vitro* усулида сезувчанлик кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Назорат Меъёр	Куйишдан кейинги даврлар				
		3-кун	6-кун	10-кун	17-кун	24-кун
1 гуруҳ (термик куйиш)						
ТАг, МИ	0,88±0,022	0,31±0,03*	0,54±0,03*	0,60±0,05*	0,68±0,07*	0,75±0,04*
МПИ,%	+12	+69	+46	+40	+42	+25
2 гуруҳ (термик куйиш+ЎАФ)						
ТАг, МИ	0,88±0,022		0,78±0,02*	0,67±0,08*	0,85±0,02	0,82±0,03
МПИ,%	+12		+22	+33	+15	+18

Изох: * - назоратга нисбатан ишончлилиқ даражаси (P<0,05)

Демак, термик куйишни аллофибробластлар билан даволаш, даволанмаган гуруҳга нисбатан каламушлар иммунитетининг ҳам миқдорий, ҳам сифатий кўрсаткичларининг меъёрга яқин ҳолатда сақланиб қолганлиги, тери антигенига нисбатан сезувчанликнинг пасайиши, термик куйиш каби патологик жараёнга организм реактивлигининг пасайишидан дарак беради.

ХУЛОСАЛАР

«Тажрибавий термик куйишда иммун тизимнинг морфофункционал тавсифи» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида куйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Термик куйиш кўзғатилган ҳайвонлар терисида жароҳат юзаси контракция ҳисобига кичиклашгани, эпителийси тикланганини кузатишимиз мумкин. Термик куйишнинг эрта даврида тимус, лимфа тугунлар, талоқда ривожланган патоморфологик ўзгаришларнинг ўзига хослиги, тимуснинг пўстлоқ қаватида яна қайтадан лимфоцитларнинг кўпайиши ва аутоиммун жараёнга хос патологик лимфоид фолликулалар пайдо бўлиши кузатилди. Иммун тизимнинг депрессияланиши натижасида Т-лимфоцитлар деструкцияланиб, лимфоид аъзолар ҳажми кичиклашади, фақат тажрибанинг сўнги кунларида ретикуляр ва макрофаг ҳужайралари кўпайганлиги аниқланди.

2. Термик куйишда ўстирилган аллофибробластлар билан даволаганда тимусда патологик лимфоид фолликулалар пайдо бўлмасдан ретикуляр ҳужайралар ва макрофаглар пролиферацияси, талоқ ва лимфа тугунларида ҳам Т-майдонларда макрофаглар ва ретикуляр ҳужайралар кўпайиши, В-майдонларда плазмочитар реакцияси кузатилди.

3. Термик куйиш натижасида ҳайвонлар иммун тизимининг функционал кўрсаткичларининг ўзгариши, периферик қонда лейкоцитлар спонтан миграцияси (ПКҚЛСМ) камайиши, ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари, яъни, Т-лимфоцитлар қатори барчасинингсон ва фаоллиги пасайиб, CD4/CD8 индекси, НФФ ва CD20 гуморал иммунитет тушиб кетганлиги, CD16 табиий киллер, апоптозни фаоллаштирувчи CD95 кўпайиб, Т-лимфоцитларнинг тери антигенига нисбатан сезувчанлигининг ошганлиги кузатилди.

4. Аллофибробласт билан даволашнинг илк даврларида ҳайвонлар ҳужайравий иммунитетини, Т-лимфоцитларнинг сони ва фаоллиги пасайганлиги, тажрибанинг охирига келиб кўтарилгани, CD4/CD8 индекси ва CD20 гуморал иммунитет кўрсаткичи меъёрлашгани, CD16 табиий киллер, апоптозни фаоллаштирувчи CD95 ҳужайраларнинг меъёрга нисбатан юқорилиги, Т-лимфоцитларнинг тери антигенига нисбатан сезувчанлигининг пасайгани, ҳужайравий иммунитет фаоллигини кўрсатувчи МПО/МСО нисбан коэффициентининг кўтарилганлиги, иммун ҳолатининг миқдорий ва функционал кўрсаткичларининг яққол меъёрлашуви кузатилди.

5. Термик куйган каламушларнинг чуқур куйган яраларига ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўтказилиши термик куйиш аломатларини эрта тузалиши, яра нуқсонини бутунлай ёпилишига, натижасида лимфоид аъзоларни термик жароҳатга камроқ реакцияси ва морфологик хусусиятларни эса эрта меъёрлашиш ҳолати аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАЖАПОВ АДИБЕК АНВАРБЕКОВИЧ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ**

14.00.15 – Патологическая анатомия

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

ТАШКЕНТ– 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib666.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательного портала «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: Магруппов Боходир Асадуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Исроилов Ражаббой
доктор медицинских наук, профессор

Алиев Бахром Рахимбердиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Международный казахско-турецкий университет
им.Ходжи Ахмета Яссави (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109 Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби дом 2. Зал заседания 1-учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: fta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией (Phd) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за №_____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел/факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 года
(протокол рассылки №_____ от «_____» _____ 2020 года)

Г.И.Шайхова
Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Н.Ж.Эрматов
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

Р.Д.Усманов
Председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и значимость темы диссертации. Термический ожог (ТО) является распространенным видом травмы, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...занимает третье место среди всех видов травм и является одной из наиболее частых причин временной утраты трудоспособности, а его лечение - наиболее трудоемким и дорогостоящим...»¹. Тяжелое термическое повреждение – это тесное сплетение всех наиболее важных общепатологических процессов и состояний, таких как: воспаление, расстройства микроциркуляции, сепсис, нарушение барьерных функций, интоксикация, которые нарушают работу иммунной системы организма, вследствие чего наблюдается развитие опасной для жизни локальной и системной инфекции с последующей полиорганной недостаточностью. Ожоговая травма создает все предпосылки, благоприятствующие ослаблению иммунобиологических сил организма: «...это нарушения обменных процессов и эндокринной регуляции, интоксикация, белково-энергетическая недостаточность...»². Связь иммунологических реакции с патогенезом ожоговой болезни позволяет предположить, что детальное изучение как морфологического, так и функционального состояния иммунной системы раскроет новые перспективы в решении проблем иммунодиагностики и лечения ожоговой болезни.

В мире проводятся ряд научно-практических исследований для оценки морфофункциональной характеристики иммунного статуса организма при экспериментальном ожоге. Особенно актуальными задачами являются: применение современных технологии при диагностике и лечении ожоговой болезни, разработка высокоэффективных методов лечения, оказание больным квалифицированной медицинской помощи, использование клеточных технологии и биологических покрытий при лечении ожоговой болезни, а также комбинация их с другими методами лечения, обоснование эффективности лечения, уменьшение осложнений ожоговой болезни. В нашей стране проводится ряд работ, направленных на дальнейшее развитие медицины, соответствие уровня медицинской службы международным стандартам, снижение инвалидности и смертности от ожоговой болезни. Поставлены задачи по «... повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации»³. Выполнение этих задач даст возможность снизить последствия и смертность от тяжелой

¹ Глуткин, А.В. Применение колагенсодержащих препаратов для лечения мозаичных термических ожогов кожи у детей раннего возраста // Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – 2017. – С. 185-189.

² Алексеев А.А. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей.// Клинические рекомендации. – Москва, 2017. – С. 10-12.

³ Указ Президента Республики Узбекистан № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

ожоговой болезни среди населения, путем совершенствования использования современных технологий при лечении тяжелых термических ожогов.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени решению поставленных задач в Указах и Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Термический ожог тяжелой степени относится к категории наиболее тяжелых страданий. Сложность и многокомпонентность патогенеза термического ожога, обуславливающей изменения во всех органах и системах, в том числе и иммунной, изучены рядом ученых. Зарубежные исследования тоже подтверждают сложность патогенеза термического ожога и развитие в иммунной системе изменений, наряду со всеми органами. (Иванов В.В., 2018; Фаязов А.Д. 2003; Шлык И.В. и соавт., 2005; Хунафин С.Н. и соавт., 2005; Крутиков М.Г., 2005; Назаров И.П., и соавт., 2007). При термическом ожоге повреждаются все слои кожного покрова. Ответная реакция организма на термический ожог состоит из развития нескольких неспецифических реакции. Наблюдается изменение в микроциркуляции, нарушение проводимости, активация симпато-адреналовой системы, повышение выработка биогенных аминов, снижение скорости кровообращения, развивается эндотоксемия и аутоиммунизация. В зависимости от степени тяжести поражения кожи в иммунной системе происходят различные функциональные изменения (Алексеев А.А., 2015, Гординская Н.А., 2007). При ожоге 4% кожного покрова иммунная система отвечает на стресс реакцией мобилизации. При ожоге более 6% тела иммунная система подвергается депрессии (пассивное состояние), то есть снижается коэффициент дифференцировки Т-лимфоцитов, преобладают гиперпластическо-пролиферативные процессы, теряются клеточные связи.

По данным литературы, ожоговое повреждение приводит к глубокой депрессии как клеточного, так и гуморального иммунитета, что снижает устойчивость организма к инфекционным агентам и способствует развитию септических осложнений (V.M.Zemskov., 2016). Общепринятая терапия ожоговой болезни, в основном, направлена на предупреждение нарушения иммунного статуса и защиту больного от развития инфекционного процесса (Назаров И.П., 2007).

Начиная с 1995 года в Узбекистане новым направлением клеточной технологии явилась разработка методов получения эмбриональных культивированных аллофибробластов и их применение при лечении ожоговых больных (Уразметова М.Д., Шек А.А., 1998). При анализе результатов применения этого метода при ожоговой болезни выяснилось, что происходит смена дегенеративно-воспалительного типа цитогрaмм раневых поверхностей на воспалительно-регенеративные, снижается интенсивность микробного загрязнения ран (Ахмедова Р.К. и др., 2005; Уразметова М.Д., и др., 2005; Хаджибаев М.Д., 2006). Пересадка культивированных аллофибробластов (КАФ) на поверхность глубоких ожогов способствовала быстрой ликвидации осложнений термического ожога, полному закрытию раневого дефекта (Джабриев Д.А.2005, Nedelec В. 2007; Фисталь Э.Я.2017, Солошенко В.В. 2016).

В последние годы в Республике Узбекистан основным контингентом экстренных больных с наибольшей летальностью (60-70%) составляют пациенты с тяжелой термической травмой. Поэтому одной из важных проблем является поиск эффективных методов лечения больных с обширными ожогами более 15-20% площади тела, с применением для закрытия ожоговой поверхности ауто-, алло-, ксенокожи и аллофибробластов.

При применении аллофибробластов при термическом ожоге, выяснилось их положительное влияние на основные показатели иммунного статуса и быструю нормализацию клинико-иммунологических изменений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии 005.01.1500216 «Новые возможности изучения особенностей, путей коррекции и экспертной оценки функциональных, метаболических и структурных изменений жизненных показателей организма людей и опытных животных под влиянием различных патологических факторов» (2015-2018гг).

Цель исследования: изучение иммунологических показателей иммунной системы при экспериментальном термическом ожоге и его лечении аллофибробластами, а также определение специфических патоморфологических изменений центральных и периферических органов иммунной системы.

Задачи исследования:

оценка патоморфологических изменений тимуса, лимфатических узлов, селезенки животных при экспериментальном термическом ожоге;

оценка специфических морфологических изменений в иммунной системе животных при термических ожогах с лечением аллофибробластами

характеристика иммунной системы по иммунологическим тестам при лечении ожоговой болезни с трансплантацией аллофибробластов.

Объектом исследования явились тимусы, лимфатические узлы и селезенки экспериментальных животных - 60 белых крыс-самцов, у 54-х которых был вызван термический ожог. Из них 30 белых крыс с термическим ожогом без лечения и 24 с термическим ожогом при лечении которого были

использованы аллофибробласты, контрольная группа состояла из 6 здоровых крыс.

Предметом исследования послужили кровь, тимусы, лимфатические узлы и селезенки, извлеченные у экспериментальных животных с термическим ожогом и животные с термическим ожогом при лечении которого были использованы аллофибробласты.

Методы исследования. В исследовании использовались иммунологические, морфологические, гистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в эксперименте при развитии термического ожога и его лечении пересадкой аллофибробластов, обосновано их положительное влияние на морфофункциональное состояние иммунной системы;

выявлены специфические патоморфологические изменения тимуса, лимфатических узлов, селезенки экспериментальных животных при термическом ожоге;

подтверждены наличие характерных морфологических изменений в центральных и периферических органах иммунной системы животных при лечении термического ожога аллофибробластами;

выявлено, что в результате термического ожога происходит изменение в иммунном статусе животных: отмечается снижение клеточного иммунитета, повышение гуморального иммунитета и фагоцитоза нейтрофилов, увеличение числа Т-киллеров;

определено, что в иммунном статусе животных, у которых при лечении ожоговой болезни были применены аллофибробласты, на начальном этапе происходит уменьшение числа Т-лимфоцитов по отношению к Т-хелперам, а в последующем – повышение, кроме того происходит увеличение числа клеток CD95, ответственных за активацию апоптоза и повышение коэффициента фактора угнетающих миграцию ФУМ/ фактора стимулирующих миграцию ФСМ, который является показателем активности клеточного иммунитета.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в результате экспериментальных исследований проведена оценка морфологических изменений в центральных и периферических органах иммуногенеза, а также иммунологических показателей;

созданы условия для разработки практических рекомендаций по оценке иммунобиологического статуса и восстановления иммунитета у ожоговых больных;

разработаны методические рекомендации об особенности изменений в иммунной системе при экспериментальном термическом ожоге.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием в работе теоретического подхода к способам исследования, правильностью выбора материала исследования и наличием его достаточного количества, современностью и взаимодополняемостью применяемых методов, применением общеморфологических, иммунологических, гистологических,

иммуногистохимических и статистических методов исследования. Научно и практически обоснованы положительные результаты применения аллофибробластов в заживлении ожоговой поверхности и изменениях в органах иммунной системы.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении специфических патоморфологических и иммунологических изменений в органах иммуногенеза в организме при термическом ожоге. А эти изменения, в свою очередь, создали условия для разработки практических рекомендации по восстановлению иммунитета при ожогах

В качестве практической значимости можно отметить, что при термическом ожоге происходит повреждение не только кожных покровов, но также патологические изменения во внутренних органах, особенно в органах иммунной системы, что необходимо учитывать при разработке методов своевременной защиты организма от термического ожога.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов оценки морфофункционального состояния иммунной системы при экспериментальном термическом ожоге: утверждены методические рекомендации «Особенности изменений иммунной системы при экспериментальной ожоговой болезни» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/117 от 20.05.2019). В данной методической рекомендации перечислены специфические изменения иммунной системы при экспериментальной ожоговой болезни, произведена оценка патоморфологических изменений тимуса, что дает возможность разработать последовательность мероприятий по предупреждению и своевременному эффективному лечению данной патологии;

полученные научные результаты по оценке морфофункциональных изменений органов иммунной системы при экспериментальном термическом ожоге, будут способствовать совершенствованию патологоанатомической диагностики и лечебной тактики. Они были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в работу научной лаборатории Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан и Хорезмского филиала Республиканского центра судебно-медицинской экспертизы (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/264 от 30 декабря 2019 года). Практическое внедрение полученных научных данных способствуют ранней диагностике, прогнозированию, своевременному лечению, улучшению качества жизни, снижению осложнений и инвалидности, восстановлению иммунного статуса больных при термическом ожоге.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 11 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том

числе: 3 публикации в зарубежных и 4 - в республиканских научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных достижений докторских диссертаций (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертация составляет 115 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.

Первая глава диссертации **«Специфические изменения иммунного статуса при термическом ожоге»** посвящена анализу отечественных и зарубежных научных трудов, по изучению современных проблем термического ожога и применению аллофибробластов при его лечении. Обобщена информация об этиологии, патогенезе, морфогенетических механизмах развития данной патологии, а также его научная и практическая значимость. На основании изучения современных научных публикации, посвященных данной патологии, освещены морфологические изменения центральных и периферических органов иммунной системы. Обоснована необходимость проведения иммунологических исследований для прогнозирования клинических изменений в организме при ожоговой болезни. Несмотря на наличие многочисленных научных исследований, посвященных ожоговой болезни и его лечению культивированными аллофибробластами (КАФ), морфологическим изменениям органов иммуногенеза и изменениям в иммунологической системе крови, данная патология изучена не полностью, имеется необходимость в продолжения научных исследований для решения данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования, примененные для оценки результатов термического ожога и его лечения аллофибробластами»** отражена информация об общей характеристике экспериментального материала, а также о методах исследования. В экспериментальной работе были использованы белые беспородные крысы-самцы весом 180-200 грамм в количестве 60 животных, разделённых на 3 группы: крысы с глубоким термическим ожогом без лечения - 30 животных; крысы с глубоким термическим ожогом и трансплантацией КАФ - 24 и интактные животные - 6 (смотрите Таблицу 1). Экспериментальный ожог кожных покровов животных проводился следующим способом: под эфирным наркозом ожог у животных вызывали прикладыванием нагретой до 100 °С металлической пластинки к коже спины с размером 6x4 см. Время экспозиции пластины,

площадью 18-20% общей поверхности кожи крысы, через влажную салфетку составляло 16 сек. Фибробласты были выращены в культуральной среде 199 путем ферментизации кожных покровов эмбрионов 14-17 дневных крыс. Использование эмбриональных фибробластов в качестве аллогенных фибробластов, дает большой клинический эффект, потому что они обладают большим пролиферативным потенциалом. У крыс 2-й группы после моделирования ожога и иссечения образовавшегося некротического струпа (некрэктомия) на 3 сутки на поверхность ожоговой раны наносили суспензию КАФ, 0,2 мл на каждый см, (1 мл на 230000 клеток), ожоговой поверхности с последующим покрытием марлевой салфеткой, смоченной физиологическим раствором с гентамицином.

Таблица 1

Группы и количество экспериментальных животных

№ пп	Группы животных	Кол-во животных в дни исследования (сутки)						Всего
		0	3	6/3	10/7	17/14	24/21	
1.	ТО	-	6	6	6	6	6	30
2.	ТО+КАФ	-	-	6	6	6	6	24
3.	Интактные	6	-	-	-	-	-	6
	Всего:	6	6	12	12	12	12	60

Примечание: 6/3 - в числителе сутки наблюдения, в знаменателе – сутки лечения.

Животных забивали под эфирным наркозом на 3, 6, 10, 17 и 24 сутки и проводили: Морфологические и иммунологические исследования.

При морфологическом исследовании органы иммуногенеза: тимус, селезенка и лимфоузлы, кусочки ткани из ожоговой раны фиксировали в 10% растворе фосфат буферного формалина, затем заливали в парафин. Из приготовленных блоков изготавливали серийные срезы толщиной 5-6 мкм на микротоме МС-2, окрашивали гематоксилином и эозином с последующим изучением в световом микроскопе.

При иммуногистохимических исследованиях применялись готовые растворы первичных антител фирмы Dako (Дания), а результаты оценивали специальными программами – EnVision, Peroxidase DAB+ (Dako, Дания) и BioGenex (США).

При иммунологическом исследовании иммунный статус животных оценивали по унифицированным тестам (Ф.Ю.Гариб, 1995; М.В.Заляльева, 2004). Для исследования кровь забирали в пробирки с гепарином. Выделение лимфоцитов проводили по общепринятому методу А.Воум. Популяционный состав лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител (ООО «Сорбент-сервис», Москва) к дифференцировочным поверхностным маркерам CD3, CD4, CD8, CD 16, CD20 и CD95 с определением процента клеток. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли с частицами латекса диаметром 2,3 мк.

Статистическую обработку результатов иммунологических исследований проводили по программе Microsoft Excell 7,0 с анализом данных по описательной и итоговой статистике.

Функциональные показатели иммунитета определяли в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) в замкнутых микрокапиллярах (в модификации Л.И.Миркамалова, 2000) с исследованием: спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови (СМЛ ПК); функционального состояния Т-клеточного иммунитета по КонА-индуцированной продукции цитокинов: фактора угнетающего и фактора стимулирующего миграцию лейкоцитов крови (ФУМ-Л и ФСМ-Л) с использованием двух доз митогена КонА (2,5 и 10 мкг/мл); активности спонтанных цитокинов, влияющих на миграцию лейкоцитов крови; сенсibilизацию *in vitro* к антигену из кожи (АгК).

В каждом случае определяли средний пробег лейкоцитов в абсолютных единицах (1 ед = 0,1мм). Выявление сывороточных, а также индуцированных цитокинов и сенсibilизацию к антигену из кожи (АгК) проводили по вычислению индекса миграции (ИМ) и индекса угнетения миграции (ИУМ), определяемых по формулам: $ИМ = \frac{ПЛ \text{ опыт}}{ПЛ \text{ конт}} (1)$, $ИУМ = (1 - ИМ) \times 100\% (2)$. Результаты ИУМ со знаком плюс (при $ИМ < 0,85$) считаются положительным на наличие продукции ФУМ-Л, со знаком минус (при $ИМ > 1,15$) - альтернативного ФСМ-Л.

Индекс миграции в пределах 0,85 - 1,15 свидетельствует о понижении функциональной активности Т-лимфоцитов. Положительная сенсibilизация *in vitro* к антигену из кожи (АгК) определялась при $ИМ < 0,85$ (ИУМ-15%).

В третьей главе диссертации **«Патоморфологические изменения органов иммунной системы в динамике термического ожога»** перечислены структурные изменения тимуса, лимфатических узлов, селезенки и поврежденной при ожоге кожной поверхности. В последние дни эксперимента отмечалось уменьшение размеров поверхности раны, наличие на краях раны грануляционной ткани. Кожный покров полностью восстановлен не был.

Изменения тимуса. С самого начала термического ожога (ТО) на 3 день эксперимента в капсуле и междольковой строме вилочковой железы определялось увеличение числа тучных клеток, большинство из которых были в состоянии дегрануляции. (смотрите Рисунок 1). Это состояние является ответной нейроэндокринной реакцией на термическое повреждение, то есть тучные клетки вырабатывают гистамин и серотонин, тем самым вызывая отек, мукоидное и фибриноидное набухание соединительной ткани, повышая его проницаемость. Аналогичные патоморфологические изменения развиваются и в паренхиме долек тимуса в виде развития полнокровия сосудов, периваскулярного и интерстициального отека. На основе этих изменений происходит вакуолизация и отек цитоплазмы ретикулярных стромальных клеток тимуса, а большинство расположенных вокруг них лимфоцитов подвергались кариолизису, кариорексису с последующей их гибелью в виде некроза и апоптоза. В результате этих изменений происходила вторичная атрофия тимуса в виде жирового метаморфоза.

На 6 сутки эксперимента граница между корковым и мозговым веществом тимуса незаметна. На 10 сутки эксперимента у животных в тимусе,

наряду с ретикулярными клетками, определялись лимфоциты. Атрофия сохранялась. Дегранулирующих клеток не выявляли.

Начиная с 17 суток развития термического ожога в корковом слое тимуса отмечалось повторное увеличение числа лимфоцитов и появление патологических лимфоидных фолликулов. Эти патоморфологические изменения тимуса, в виде ответной аутоиммунной пролиферации лимфоцитов, развиваются вследствие денатурации белковых веществ струпа кожи на месте ожога, с приобретением ими антигенных свойств (смотрите Рисунок 2).

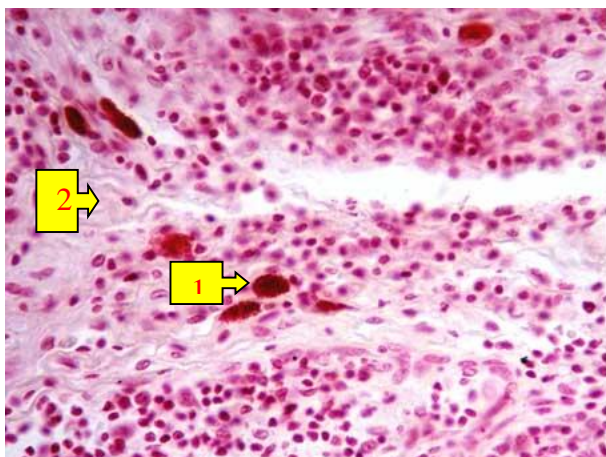


Рис. 1. I Группа. 3 день ТО. Тимус. Дегранулирующие клетки (1) в промежуточной строме (2) Окраска Г-Э. X:40x15

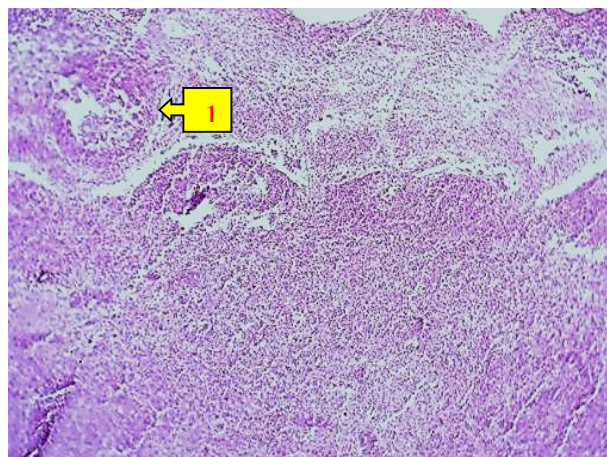


Рис. I Группа. 2. 17 день ТО. Патологические лимфоидные фолликулы тимуса (1). Окраска Г-Э. X:10x15.

Среди лимфоцитов можно встретить и макрофаги. На 24 день эксперимента определялась гиперплазия тимуса с заметной границей между корковым и мозговым веществом, в корковом веществе выявлялись макрофаги.

Изменения селезенки. При микроскопическом исследовании селезенки крыс при термической травме было выявлено, что в начальных этапах эксперимента (3-день) происходит расширение красной пульпы за счет отека, кровоизлияний, пролиферации тучных клеток и макрофагов (смотрите Рисунок 3). Границы синусов были размыты. Структурные единицы селезенки тяжи Бильрота в состоянии фибриноидного некроза.

На 6 сутки в белой пульпе, кроме лимфоцитов, можно обнаружить моноциты и макрофаги, а в красной пульпе - мегакарициты. Белая пульпа селезенки состояла из небольших фолликулов, прилежащие к ним маргинальные зоны были расширены, без четких границ, сливались с красной пульпой. Лимфоидные фолликулы и периартериальные Т-зоны располагались обособленно, вдали друг от друга. Лимфоидные фолликулы были расщеплены, а границы герминативных центров и лимфоидных колец - стерты. Лимфоциты в периартериальной зоне были расположены тесными группами, образовывали большие скопления, их ядра были относительно гиперхромными. Среди скоплений лимфоцитов выявлялись ретикулярные клетки и макрофаги.

На 10-й день эксперимента белая пульпа выражена, вокруг центральной зоны селезенки кроме лимфоцитов, наблюдали моноциты и макрофаги. Вокруг белой пульпы, четко видна маргинальная зона. В красной пульпе сохранялось полнокровие и расширение сосудов, плазмобласты и плазмоциты находились в синусах.

На 17 день эксперимента мы наблюдаем моноциты и макрофаги среди лимфоцитов вокруг центральной зоны селезенки, в то время как краевую зону вокруг белой пульпы трудно различить.

На поздних этапах, на 24 день эксперимента, в селезенке отек, дисциркуляторные и лимфодеструктивные процессы сменялись лимфогистиоцитарной пролиферацией. В белой пульпе селезенки, по отношению к раннему периоду эксперимента, наблюдались более выраженные структурные изменения. При этом отмечались атрофия или исчезновение лимфоидных фолликулов, на месте некоторых из них сохранялась только ретикулярная строма с дистрофическими или деструктивными изменениями. Маргинальные зоны плохо прослеживались, на их месте происходило увеличение числа макрофагов и гистиоцитов, образовывалась своеобразная нежная тканевая сеть. Периаартериальная Т-зона была относительно сохранена, расположенные в ней ретикулярные клетки были гипертрофированы, лимфоциты размещались отдельными группами, в них отмечалась ядерная гипохромия (смотрите Рисунок 4).

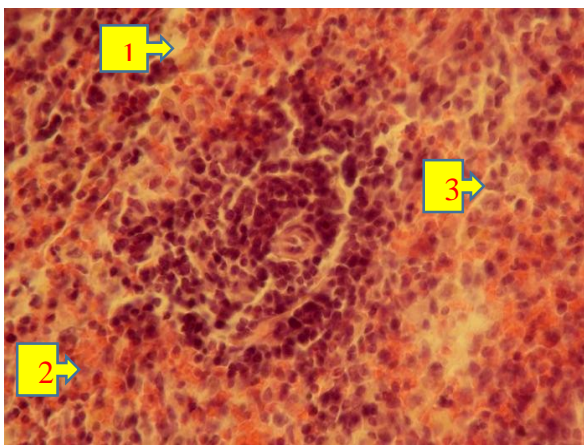


Рис. 3. I Группа. 3 сутки. Красная пульпа с отеком (1), кровоизлияниями (2) и лимфодеструкцией (3). Окраска гематоксилином и эозином. X:40x15.

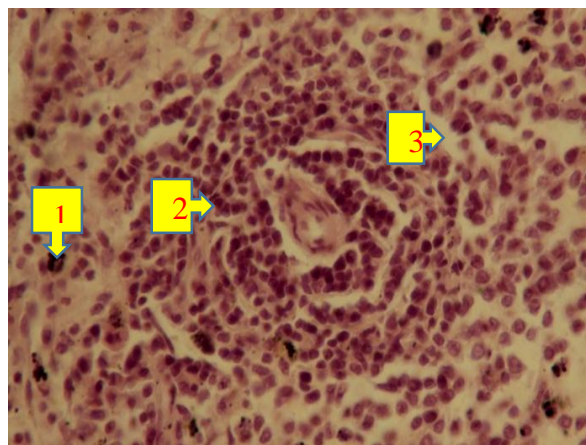


Рис.4. I Группа. 24 сутки. Макрофагальная (1) и ретикулярная пролиферация (2), атрофия белой пульпы (3). Окраска гематоксилином и эозином. X:40x15.

Следовательно, в ответ на термический ожог, в селезенке первоначально развивается отек, выраженные дисциркуляторные и лимфодеструктивные процессы, а в последующем и в красной, и белой пульпе отмечались пролиферация макрофагов и ретикулярных клеток, повышение их фагоцитарной активности, а в большинстве – развитие белковой дистрофии. Судя по структурно-функциональным изменениям лимфоцитов можно говорить об их депрессивном состоянии.

Изменения лимфатических узлов. При экспериментальном ожоге в лимфатических узлах также отмечалось увеличение числа, активность тучных

клеток, проявляющейся в выработке биологических активных веществ – гистамина и серотанина (смотрите Рисунок 5). В результате, в лимфатических сосудах наблюдалась гиперемия мелких сосудов, отек, мукоидное и фибриноидное набухание ткани. Эти изменения были более выражены в капсуле лимфатических узлов, подкапсулярных синусах и внутренних септах.

На 6-й день эксперимента обнаруживались лимфоидные фолликулы с небольшими светлыми центрами. В динамике термического ожога обнаруживались кровоизлияния в паракортикальной зоне и мозговых синусах лимфатических узлов.

На 10- день эксперимента отмечалось нарушение формы лимфоидных фолликулов коркового слоя лимфатических узлов, в подкапсулярной зоне лимфоциты располагались в виде плотного непрерывного кольца. Вышеуказанное гистологическое расположение лимфоцитов указывает на значительное снижение их активности. Вокруг них, в паракортикальной зоне, и даже мозговом веществе в стенках синусов происходит увеличение числа гистиоцитов, макрофагов и ретикулярных клеток.

На 17-день эксперимента отмечалось образование вторичных лимфоидных фолликулов (смотрите Рисунок 6), что является показателем появления специфических гистиоцитарных инфильтратов, которые отодвигают и вызывают деструкцию паренхиматозных лимфоцитов с развитием атрофических процессов. Перечисленные морфологические изменения лимфатических узлов являются показателем депрессивного состояния органа.

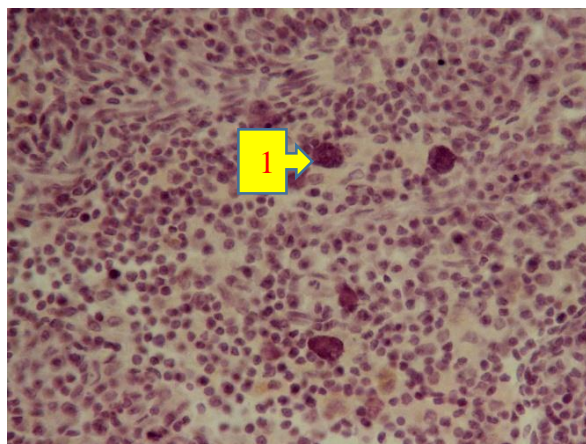


Рис.5. I Группа. 3 сутки. Лимфатический узел. Дегранулирующие клетки (1) в мозговом слое. Окраска гематоксилином и эозином. X: 40x15.

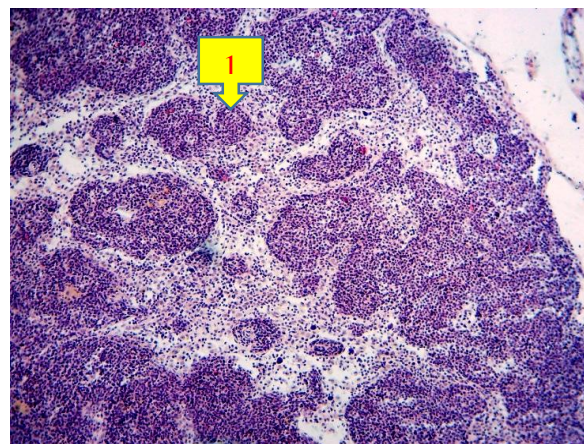


Рис.6. I Группа. 17 сутки. Лимфатический узел. Вторичные лимфоидные фолликулы (1). Окраска гематоксилином и эозином. X: 10x15.

На 24 день эксперимента отмечалась атрофия кортикальной зоны лимфатического узла, расширение кортикальных и медуллярных синусов за счет гистиоцитарной пролиферации.

В четвертой главе диссертации «**Морфологические изменения органов иммунной системы при лечении термического ожога с аллофибробластами**» перечислены развившиеся структурные изменения тимуса, селезенки и лимфатических узлов. При лечении ТО с аллофибробластами в строме тимуса происходило увеличение числа тучных клеток, большинство из которых находилось в состоянии дегрануляции (6 день ТО). Аналогичные изменения, в виде отека из-за вакуольной дистрофии или дегрануляции, выявляются в

ретикулярных клетках. Начиная с 10-х суток эксперимента для леченной группы были характерны пролиферация ретикулярных клеток и макрофагов во всех морфофункциональных структурах. В результате между лимфоцитами коркового слоя обнаруживали появление крупных гипертрофированных ретикулярных клеток, которые тесно прилегали к наружной капсуле. Начиная с 17-х суток эксперимента характерным изменением являлось также расширение мозгового слоя с увеличением количества и пролиферацией в ней ретикулярных клеток и макрофагов, возрастание числа телец Гассалья с их кистозной трансформацией (смотрите Рисунок 7). К концу эксперимента на 24 е сутки эксперимента в тимусе выявляется полная сохранность всех морфофункциональных зон (смотрите Рисунок 8).

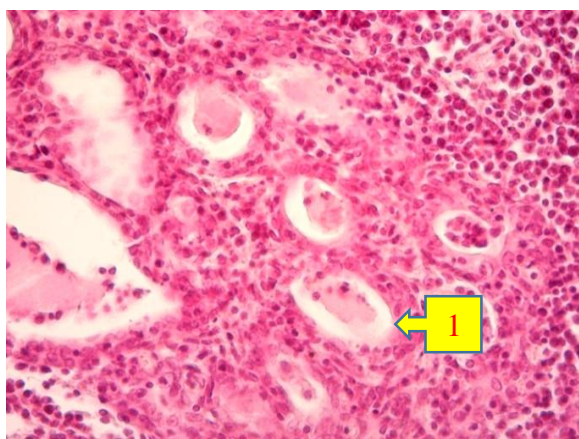


Рис.7. II Группа. 17 сутки ТО. Тимус. Увеличение числа и кистозная трансформация телец Гассалья. Окраска гематоксилином и эозином. X:40x15.

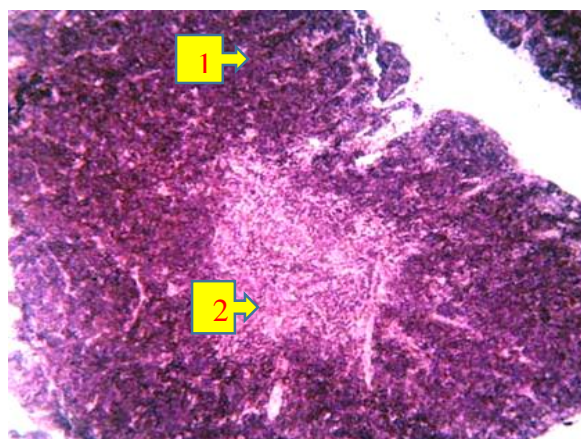


Рис. 8. II Группа. 24 сутки ТО. Тимус, сохранность коркового(1) и мозгового(2) слоев. Окраска гематоксилином и эозином. X:10x10

Селезенка. Микроскопические изменения селезенки в группе леченных аллофибробластами животных были схожие с изменениями в тимусе и лимфатических узлах. Было подтверждено наличие на начальных этапах дисциркуляторных изменений с последующим развитием дистрофических и деструктивных процессов. При этом дисциркуляторные изменения преобладали в красной пульпе, а дистрофические и деструктивные - в белой. В красной пульпе, в основном, наблюдалось полнокровие, кровоизлияния, ответная макрофагальная реакция. Изменения белой пульпы на 3 день лечения КАФ заключались в отеке, расщеплении и расширении маргинальной зоны нечеткой границей. В последующем, в ответ на проводимое лечение, отмечалось пролиферации почти во всех областях стромальных ретикулярных клеток и макрофагов. В результате стали определяться границы морфофункциональных структур белой пульпы.

На 14-й день лечения КАФ (17-й день ТО) наблюдали гиперплазию фолликулов белой пульпы. Герминативные зоны лимфоидных фолликулов, лимфоцитарное кольцо и маргинальная зона приобрели специфическое морфологическое строение. В ретикулярной строме наблюдалось пролиферация клеток. На 21-й день пересадки КАФ (24-й день ТО) морфофункциональные участки белой пульпы сохранены. В лимфоидных

фолликулах герминативные центры, лимфоцитарное кольцо и маргинальная область имеют вид четких морфологических структур. Особенно значительно увеличилась площадь периартериальной Т-зоны с пролиферацией ретикулярных клеток вокруг сосудов и по периферии.

Лимфатические узлы. На первых этапах лечения аллофибробластиами ТО в лимфатических узлах выявлялись аналогичные вышеперечисленные дисциркулярные и деструктивные изменения. Специфические изменения были обнаружены в поздних стадиях проводимого лечения. При этом отмечалась пролиферация моноцитов и макрофагов и гистио-ретикулярных клеток в капсуле, периферических синусах, внутренних перегородках, вокруг всех кровеносных сосудов и стенках синусов мозгового слоя. В последующем эти клетки диффузно проникали и инфильтрировали лимфоидные фолликулы коркового вещества. Отмечалось возрастание количества данных клеток в стенках синусов мозгового вещества, а синусы выполнены В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Вышеуказанное было подтверждено специфическим интенсивным окрашиванием клеток CD20 при иммуногистохимическом исследовании (смотрите Рисунок 9). По периферии лимфоидных фолликулов и паракортикальной зоне отмечались скопления Т-лимфоцитов (смотрите Рисунок 10).

На 21-й день терапии выращенными аллофибробластиами экспериментального термического ожога кора лимфатических узлов была уменьшена, а мозговые и корковые синусы расширены.

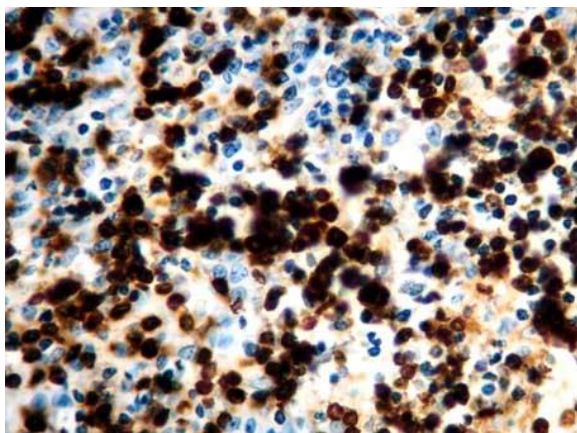


Рис.9. II Группа. Преобладание CD20 клеток в мозговом слое лимфатического узла. Иммуногистохимическая реакция с CD20.

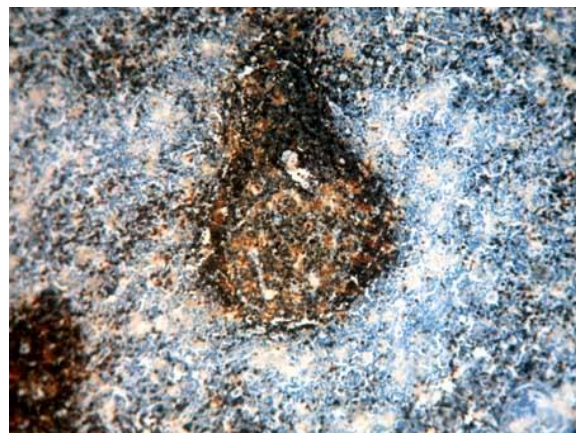


Рис.10. II Группа. Скопления Т-лимфоцитов в паракортикальной зоне лимфатического узла. Иммуногистохимическая реакция с CD3.

В пятой главе диссертации **«Изменения иммунологических показателей крови крыс при термическом ожоге»** перечислены иммунологические показатели. Термический ожог приводил к изменениям иммунологической реактивности животных. Начиная с третьих суток эксперимента, показатели иммунного статуса животных претерпевали значительные количественные и качественные изменения. (смотрите Таблицу 2). Так, выявлено снижение относительного содержания Т-лимфоцитов, особенно CD3 клеток до 35,0±0,81%. Изменение количества субпопуляций Т-

лимфоцитов выражалось в уменьшении CD4 на $23,1 \pm 0,4\%$ и CD8 на $11,8 \pm 0,47\%$, иммунорегуляторный индекс между ними был нарушен.

Повышении CD95+ клеток до $20 \pm 1,46\%$ против $15,8 \pm 0,3\%$ в контроле является показателем значительной активации процесса апоптоза. В ранние сроки эксперимента определялось значительное снижение состояния неспецифических факторов защиты, в частности снижении фагоцитарной активности нейтрофилов до $31,0 \pm 1,36\%$, а количестве фагоцитируемых частиц - до 2,5. Этот процесс сопровождался незначительным повышением процента натуральных киллеров CD16.

Таблица 2

Количественные показатели иммунного статуса в динамике развития термического ожога у крыс, $M \pm m$ (n=30)

Показатели	Интакт. крысы	Дни исследования ТО				
		3 сутки	6 сутки	10 сутки	17 сутки	24 сутки
CD3, %	$51,5 \pm 1,05$	$35,0 \pm 0,81^*$	$42 \pm 0,73^*$	$44 \pm 0,47^*$	$47,3 \pm 0,91$	$48,8 \pm 0,60^*$
CD4, %	$33,5 \pm 0,67$	$23,1 \pm 0,40^*$	$25,8 \pm 0,74^*$	$29,1 \pm 0,47^*$	$32,1 \pm 0,74$	$30,3 \pm 0,61^*$
CD8, %	$16,1 \pm 0,79$	$11,8 \pm 0,47^*$	$13,5 \pm 1,11^*$	$15 \pm 0,57$	$17,8 \pm 0,60$	$16,6 \pm 0,42$
CD4/CD8	2,08	1,96	1,91	1,94	1,80	1,82
CD 16, %	$10,3 \pm 0,33$	$11 \pm 0,57$	$15,6 \pm 0,33^*$	$17,1 \pm 0,65^*$	$17 \pm 0,57^*$	$10,6 \pm 0,49$
CD95, %	$15,8 \pm 0,30$	$20 \pm 1,46^*$	$21 \pm 0,65^*$	$21,1 \pm 0,47^*$	$20,1 \pm 0,70$	$20,5 \pm 0,36$
CD20, %	$20,1 \pm 0,60$	$21,6 \pm 1,17$	$26 \pm 0,96^*$	$17,3 \pm 0,55^*$	$18,8 \pm 0,60$	$18,1 \pm 0,30^*$
ФАН, %	$46,5 \pm 1,25$	$31 \pm 1,36^*$	$37,3 \pm 0,84^*$	$34,6 \pm 1,05^*$	$35,1 \pm 1,88^*$	$40,5 \pm 0,99^*$

Примечание: * - достоверность ($P < 0,05$) по сравнению с контролем.

На поздних этапах эксперимента определялось повышение уровня Т-лимфоцитов с тенденцией к нормализации. Число натуральных киллеров возрастало до 17 дня эксперимента, с нормализацией к концу исследования. Сохранение в динамике высоких показателей CD95 являлось отражением постоянной повышенной активации процесса апоптоза. Ещё одним важным фактом являлось значительное снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, достигшим только к 24 суткам $40,5 \pm 0,99\%$. Было установлено, что активность фагоцитоза нейтрофилов низкая на всех этапах эксперимента.

Функциональные иммунологические параметры. На 3 сутки эксперимента определено достоверное снижение спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови до $38,7 \pm 2,47$ (при $P < 0,05$), что совпадало со снижением фагоцитарной активности нейтрофилов. Уровень продукции ФУМ-Л равнялся 12% (при индексе миграции (ИМ) = $0,88 \pm 0,03$), против 37% в контроле (при ИМ = $0,63 \pm 0,03$). КонА-индуцированная продукция ФСМ-Л также оказалась сниженной и составляла -10% (при ИМ = $1,10 \pm 0,06$) против -18% (при ИМ = $1,18 \pm 0,02$) в контроле. В итоге наблюдалось снижение величины функционального индекса ФУМ/ФСМ, равного 1,2 против 2,06 в контроле. До 10 суток эксперимента отмечалось постепенное нарастание показателей ФУМ-Л и ФСМ-Л, а на 17, 24 сутки наблюдались нормальные показатели. На 10 сутки отмечалось снижение функционального индекса ФУМ/ФСМ с последующим быстрым нарастанием (смотрите Таблицу 3).

Таблица 3

Изменение функциональных параметров иммунного статуса крыс в динамике развития экспериментального термического ожога, $M \pm m$ (n=30)

Показатели	Интакт. Крысы контроль	Дни исследования ТО				
		3 сутки	6 сутки	10 сутки	17 сутки	24 сутки
СМЛ ПК, ед.	45±0,91	38,7±2,47*	31,2±1,9*	50,8±4,16	73,3±3,3*	32,5±1,11*
Сп цит, ИМ	1,07±0,03	0,70±0,04*	0,56±0,08	1,30±0,03*	1,22±0,02*	1,27±0,02*
ИУМ,%	-7	+30	+44	-30	-22	-27
ФУМ-Л, ИМ	0,63±0,03	0,88±0,03*	0,95±0,03	0,86±0,03	0,76±0,04	0,72±0,02
ИУМ,%	+37	+12	+5	+14	+24	+28
ФСМ-Л, ИМ	1,18±0,02	1,10±0,06	1,16±0,02	1,31±0,03*	1,07±0,01*	1,08±0,01*
ИУМ,%	-18	-10	-16	-31	-7	-8
ФУМ/ФСМ	2,06	1,20	0,31	0,45	3,43	3,5

Примечание: * - достоверность ($P < 0,05$) по сравнению с контролем.

Спонтанная миграция лейкоцитов периферической крови (СМЛ ПК) на 3, 6 и 24 сутки ТО снижалась, однако на 17 сутки отмечено резко выраженное повышение по сравнению с контролем ($P < 0,05$) (смотрите Таблицу №3), что совпало с нарастанием интоксикации организма животных. Нарастание активности спонтанных цитокинов на 3 и 6 сутки эксперимента (ИУМ равнялся, соответственно 30% и 44%) связана с активацией противовоспалительного действия сФУМ, на 10, 17 и 24 сутки регистрировалась альтернативная противовоспалительная активность сФСМ при ИУМ, равном -30%, -22% и -27% соответственно.

Шестая глава диссертации «**Иммунологические показатели животных в динамике термического ожога при использовании аллогенных фибробластов**» посвящена изучению изменений иммунологического статуса леченных животных. На 6, 10, 17 и 24 сутки в группе животных с ТО и трансплантацией КАФ по сравнению с контролем, наблюдалось снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, средние величины и достоверность различий которых показаны в таблице 4. Снижение количества Т-лимфоцитов происходило, преимущественно, за счет субпопуляции Т-хелперов, тогда как количество Т-киллеров в начале несколько снижалось, а к концу наблюдения нарастало ($P > 0,05$). При этом соотношение регуляторных субпопуляций (CD4/CD8) на первых этапах уменьшалось, а к концу эксперимента приближалось к нормальным показателям.

Как видно уровень натуральных киллеров во всех группах животных оставался выше контрольных значений. Повышение содержания В-лимфоцитов на 6 и 17 сутки до 23%, сменялось снижением на 10 сутки до 18% и достигало уровня контроля к 24 суткам эксперимента. Процент CD95 клеток на 3 и 6 сутки значительно превышал уровень контроля, а на 17 и 24 сутки - несколько снижался, что является индикатором активации апоптоза. Фагоцитарная активность нейтрофилов на всех стадиях эксперимента была значительно снижена. При сопоставлении иммунологических показателей

первой и второй группы были обнаружены низкие значения CD3 и высокие цифры CD95 в первой группе.

Под влиянием лечения аллофибробластами в периферической крови количество спонтанно мигрирующих лейкоцитов достигало своего максимума на 17 сутки ($68,3 \pm 2,78$ ед.), в последующем снижалось до $37,5 \pm 2,02$ ед. ($P < 0,05$). На 10 сутки эксперимента количество активирующих ФУМ цитоконов возрастает до +34%, и данный показатель сохранялся до конца эксперимента. КонА-индуцированная продукция ФСМ-Л на 10 сутки снижалась до 23%, а к концу эксперимента возрастала до +34%, при этом ФСМ-Л до 24 суток совпадала с контрольными показателями. В нелеченной группе наблюдалось снижение величины функционального индекса ФУМ/ФСМ до 1,2 против 2,06 в контроле, а при применении аллофибробластов данный показатель возрастает до 4,6 что является показателем возрастания клеточного иммунитета. Исследование иммунологических показателей во 2 группе животных с ТО и трансплантацией КАФ выявило следующие изменения: спонтанная миграция лейкоцитов соответствовала контрольным показателям, изменения функциональной активности Т-клеточного иммунитета определялось преимущественно снижением продукции цитокина ФСМ-Л до - 8% (при ИМ= $1,08 \pm 0,05$), а продукция цитокина ФУМ-Л не отличалась от группы контроля (ИУМ= 36% при ИМ= $0,64 \pm 0,03$). В сыворотке крови спонтанные цитокины отличались высокой противовоспалительной активностью с ФУМ-Л, равной +34% (при ИМ= $0,66 \pm 0,025$). Под влиянием лечения аллофибробластами в периферической крови количество спонтанно мигрирующих лейкоцитов достигало своего максимума на 17 сутки ($68,3 \pm 2,78$ ед.), в последующем снижалось до $37,5 \pm 2,02$ ед. ($P < 0,05$). На 10 сутки эксперимента количество активирующих ФУМ цитоконов возрастало до +34%, и данный показатель сохранялся до конца эксперимента. КонА-индуцированная продукция ФСМ-Л на 10 сутки снижалась до 23%, а к концу эксперимента возрастала до +34%, при этом ФСМ-Л до 24 суток совпадала с контрольными показателями. (смотрите Таблицу 4).

Таблица 4

Функциональные параметры иммунного статуса крыс с ТО при лечении трансплантацией КАФ, $M \pm m$ (n=24)

Показатели	Интакт. крысы	Дни исследования ТО			
		6 сутки	10 сутки	17 сутки	24 сутки
СМЛ ПК, ед.	$45 \pm 0,91$	$45,0 \pm 1,11$	$44,1 \pm 3,27$	$68,3 \pm 2,78^*$	$37,5 \pm 2,02^*$
Сп цит, ИМ	$1,07 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,02^*$	$1,26 \pm 0,021^*$	$1,18 \pm 0,02^*$	$1,17 \pm 0,02^*$
ИУМ, %	-7	+34	-26	-18	-17
ФУМ-Л, ИМ	$0,63 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,025$	$0,77 \pm 0,070$	$0,72 \pm 0,027$	$0,66 \pm 0,021$
ИУМ, %	+37	+36	+23	+28	+34
ФСМ-Л, ИМ	$1,18 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,045^*$	$1,16 \pm 0,09$	$1,12 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01$
ИУМ, %	-18	-8	-16	-12	-16
ФУМ/ФСМ	2,06	4,50	1,44	2,33	2,12

Примечание: * - достоверность ($P < 0,05$) по сравнению с контролем.

В нелеченной группе наблюдалось снижение величины функционального индекса ФУМ/ФСМ до 1,2 против 2,06 в контроле, а при применении аллофибробластов данный показатель возрастал до 4,6, что является показателем возрастания клеточного иммунитета.

В разделе диссертации «Показатели специфической реактивности у животных в процессе лечения термического ожога с трансплантацией аллофибробластов» для исследования *in vitro* специфической реактивности животных был использован антиген из кожи (АгК) интактных животных. У животных контрольной группы лимфоциты крови показывали низкую реактивность к АгК при ИМ=0,88±0,022 и ИУМ=+12%, что характерно для отсутствия реакций гиперчувствительности, однако на 3 сутки эксперимента у животных данный показатель нарастал, что указывает на повышение чувствительности (смотрите Таблицу 5).

Таблица 5

Изменение сенсibilизации *in vitro* к Аг кожи у крыс 1 (ТО) и 2 (ТО+КАФ) групп (M±m)

Показатели	Интакт. крысы	Дни исследования ТО				
		3 сутки	6 сутки	10 сутки	17 сутки	24 сутки
1 группа (ТО)						
АгК, ИМ	0,88±0,022	0,31±0,03*	0,54±0,03*	0,60±0,05*	0,68±0,07*	0,75±0,04*
ИУМ, %	+12	+69	+46	+40	+42	+25
2 группа (ТО+КАФ)						
АгК, ИМ	0,88±0,022		0,78±0,02*	0,67±0,08*	0,85±0,02	0,82±0,03
ИУМ, %	+12		+22	+33	+15	+18

Примечание: * - достоверность (P<0,05) по сравнению с контролем.

Следовательно, лечение ТО аллофибробластами способствует сохранению количественных и качественных показателей иммунитета близко к норме, приводит к снижению чувствительности по отношению к кожному антигену и реактивности организма на патологические процессы типа ожога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования диссертации на соискание доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Морфофункциональная характеристика иммунной системы при экспериментальном термическом ожоге» сформулированы следующие выводы:

1. Поверхность кожной раны при термическом ожоге уменьшалась за счет контракции, эпителиальный покров к концу эксперимента не был полностью восстановлен. В ранней стадии термического ожога в тимусе, селезенке, лимфатических узлах развивались специфические изменения. В корковом веществе тимуса отмечалось повторное увеличение числа лимфоцитов и формирование патологических лимфоидных фолликулов, что характерно для аутоиммунной патологии. Из-за депрессии иммунной системы Т-лимфоциты подвергаются деструкции, размеры лимфоидных органов

уменьшаются, только в последние дни эксперимента преобладали гиперпластические и пролиферативные процессы в ретикулярных клетках и макрофагах.

2. При применении культивируемых аллофибробластов при термическом ожоге в тимусе не образуются патологические лимфоидные фолликулы, выявлялась пролиферация ретикулярных клеток и макрофагов. В Т-зонах селезенки и лимфатических узлов также наблюдалось увеличение числа макрофагов и ретикулярных клеток, а в В-зонах отмечалась плазмацитарная реакция.

3. В результате термического ожога происходят изменения функциональных показателей иммунного статуса: снижением спонтанной миграции лейкоцитов периферической крови (СМЛ ПК), а в клеточном иммунологическом показателе иммунного статуса, в частности популяции Т-лимфоцитов отмечалось понижение количественных и функциональных показателей, снижение индекса CD4/CD8, НФФ и индикатора гуморального иммунитета CD20. Нарастало число натуральных киллеров CD16, активаторов апоптоза CD95, увеличивалась относительная чувствительность Т-лимфоцитов к кожному антигену.

4. Несмотря на снижение числа и активности Т-лимфоцитов в начальных стадиях лечения аллофибробластами при термическом ожоге, в последующем данный показатель нарастал. Индекс CD4/CD8 и количество индикатора гуморального иммунитета CD20 приближались к норме. Число натуральных киллеров CD16 и активаторов апоптоза CD95 были относительно высокими. Относительная чувствительность Т-лимфоцитов к кожному антигену снижалась, коэффициент ФУМ/ФСМ (показатель клеточного иммунитета) повышался. Отмечалась значительная нормализация количественных и функциональных показателей иммунного статуса.

5. Трансплантация аллофибробластов на поверхность глубоких ожоговых ран у крыс приводила к более раннему купированию признаков термического поражения и полному закрытию раневого дефекта, менее бурной реакции лимфоидных органов на термическое повреждение с ранней нормализацией морфологических признаков.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RADJAPOV ADILBEK ANVAROVICH

**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF THE IMMUNE
SYSTEMS FOR EXPERIMENTAL THERMAL BURNS**

14.00.15 – Pathological anatomy

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

TASHKENT – 2020

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2018.2.PhD/Tib666.

The dissertation has been prepared in the Tashkent medical academy.

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 leader: **Magrupov Bokhodir Asadullaevich**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Isroilov Rajabboy**
Doctor of medical sciences, professor

Aliyev Bahrom Rakhimberdievich
Doctor of medical sciences, professor

Leading organization: **International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yassawi, Kazakhstan**

Defense will be held « ____ » « _____ » 2020, at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. The meeting room of the 1st training of the building of the Tashkent Medical Academy. Phone/Fax: (99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

With a doctoral thesis (PhD) can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farabi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd educational building, «B» wing, 1 floor 7 study. Phone/Fax: (99878) 150-78-14.

Abstract of dissertation sent out « ____ » « _____ » 2020.

(Protocol of maining № ____ from « ____ » « _____ » 2020).

G.I. Shaykhova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

N.J. Ermatov

Secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

R.J. Usmanov

Chairman of the academic seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is study of immunological parameters of the immune system during experimental thermal burn and its treatment with allofibroblasts, as well as determination of specific pathomorphological changes in the Central and peripheral organs of the immune system.

The object of the study was the thymus, lymph nodes and spleen of experimental animals - 60 white male rats, 54 of which were caused by thermal burn. Of these, 30 white rats with a thermal burn without treatment and 24 with a thermal burn in the treatment of which allofibroblasts were used, the control group consisted of 6 healthy rats.

Scientific novelty of the research work is based on the following:

in an experiment with the development of thermal burn and its treatment with allofibroblast transplantation, their positive effect on the morphofunctional state of the immune system is justified;

specific pathomorphological changes in the thymus, lymph nodes, and spleen of experimental animals during thermal burn were revealed;

the presence of characteristic morphological changes in the Central and peripheral organs of the animal immune system in the treatment of thermal burns with allofibroblasts was confirmed;

it was revealed that as a result of thermal burn, there is a change in the immune status of animals: there is a decrease in cellular immunity, an increase in humoral immunity and phagocytosis of neutrophils, an increase in the number of T-killers;

it was determined that in the immune status of animals that had allofibroblasts used in the treatment of burn disease, at the initial stage there is a decrease in the number of T-lymphocytes in relation to T-helpers, and in the subsequent stage there is an increase in the number of CD95 cells responsible for the activation of apoptosis and an increase in the coefficient of the factor inhibiting migration of FUM/ factor stimulating migration of FSM, which is an indicator of the activity of cellular immunity.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results of the assessment of the morphofunctional state of the immune system in experimental thermal burn: the methodological recommendations "Peculiarities of changes in the immune system in experimental burn disease" were approved (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 117 of 20.05.2019). This methodological recommendation lists specific changes in the immune system in experimental burn disease, and evaluates pathomorphological changes in the thymus, which makes it possible to develop a sequence of measures for the prevention and timely effective treatment of this pathology;

the obtained scientific results on the assessment of morphofunctional changes in the immune system during experimental thermal burn will contribute to the improvement of pathoanatomic diagnostics and treatment tactics. They were introduced into medical practice, particularly in the work of the scientific laboratory of the Institute of immunology and human genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan and the Khorezm branch of Republican center of forensic

medical examination (conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/264 from 30 December 2019). Practical implementation of the obtained scientific data contributes to early diagnosis, prognosis, timely treatment, improving the quality of life, reducing complications and disability, and restoring the immune status of patients with thermal burns.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, practical advice, a list of references and applications. The volume of the dissertation is 115 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Раджапов А.А., Магруппов Б.А.Хван О.Т., Мамадалиев Ш.Х., Уразметова М.Д. Патоморфологические особенности лимфоидных органов у крыс с ожоговой болезнью при трансплантации культивированных аллофибробластов. //Журнал теоретической и клинической медицины. 2007.- № 4. С-39-43. (14.00.00; № 3).

2. Раджапов А.А., Магруппов Б.А. Хван О.Т., Мамадалиев Ш.Х., Уразметова М.Д. Патоморфологические особенности лимфоидных органов у крыс с ожоговой болезнью при трансплантации культивированных аллофибробластов //Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология. 2008.- №1. С.101-106. (14.00.00; № 15).

3. Мамадалиев Ш.Х., Ажиниязов Р.С., Джабриев Д.А., Фаязов А.Д., Уразметова М.Д., Раджапов А.А. Сравнительное изучение процесса заживления ожоговой раны, показателей иммунитета и патоморфологии лимфоидных органов у крыс с ожоговой болезнью при трансплантации культивированных аллофибробластов // Журнал «Вестник экстренной медицины».-2009. №2.-С. 61-65. (14.00.00; № 11).

4. Раджапов А.А., Магруппов Б.А., Уразметова М.Д. Каламушлар куйиш касаллигида ўстирилган аллофибробластларни кўчириб ўтказилганида иммун тизимининг ўзига хослиги //Вестник Ташкентской медицинской академии.- 2018. № 2. С.49-53.(14.00.00; № 13).

5. A.A. Radjapov. Dynamics of changes in the immunological status induced burndically diseases //European Science Review. 2018. 9-10. P.139-140. (14.00.00; № 19).

6. B.A. Magrupov, A.A. Radjapov. The Relevance of cultivated allofibroblasts Treatment on the Thymus morphology in burn Disease //American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2018. С.191-193. (14.00.00; № 2).

II қисм (II часть; II part)

7. Раджапов А.А., Магруппов Б.А., Уразметова М.Д. Патоморфологические особенности лимфоидных органов у крыс с ожоговой болезнью. //Український медичний алманах. 2012, Том 15.-№ 4. С-132-134.

8. О.А.Раджапов. Морфофункциональная характеристика иммунной системы при экспериментальном термическом ожоге //Материалы третьего съезда патологоанатомов Республики Узбекистан. 28-29 ноябрь. 2012. С. 90-91.

9. Джуманиязова Н.С., Раджапов О.А. Морфологическая характеристика иммунного статуса при экспериментальном термическом ожоге //Материалы

Республиканской научно – практической конференции посвященной 25 летию основания Ургенчского филиала. 2017. С.248-249.

10. Хван О.Т., Раджабов О.А., Магруппов Б.А., Мамадалиев Ш.Х., Уразметова М.Д. Морфологические изменения лимфоидных органов у крыс с ожоговой болезнью //Шошилич тиббий ёрдамни ташкил қилишнинг долзарб мауммолари. Шошоилич тиббиётда диагностика ва даволашни стандартлаштириш масалалари. Республика VII илмий–амалий конференциясининг илмий ишлар тўплами. Ташкент. С.728-730.

11. Раджапов А.А., Магруппов Б.А. Особенности изменений иммунного статуса при экспериментальном термическом ожоге //Методические рекомендации. Ургенч. 2012. 27 с.

Автореферат «Жамият ва бошқарув» журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди (17 январ 2020 йил).



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 06 февраля 2020 года
Объем – 2,64 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0552 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru