

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ФАЗИЛОВА ШАРИФА МИРҲАМИДОВНА

**ЯНГИ ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ «РЕОМАННИСОЛ» НИНГ
ГЕМОЛИТИК АНЕМИЯДА ҚЎЛЛАНИШИ**

14.00.16 – Нормал и патологик физиология

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

ТОШКЕНТ–2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Фазилова Шарифа Мирхамидовна

Янги қон ўрнини босувчи препарат «Реоманнисол» нинг гемолитик
анемияда

қўлланиши..... 2

Фазилова Шарифа Мирхамидовна

Применение нового кровезаменителя «Реоманнисола»

при гемолитической анемии..... 22

Fazilova Sharifa Mirkhamidovna

The use of a new blood substitute «Reomannisol» in hemolytic anemia..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 45

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ФАЗИЛОВА ШАРИФА МИРҲАМИДОВНА

**ЯНГИ ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ РЕОМАННИСОЛНИНГ
ГЕМОЛИТИК АНЕМИЯДА ҚЎЛЛАНИШИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

**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/Tib671 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Каримов Хамид Якубович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Саидов Алонур Бахтинурович

тиббиёт фанлари доктори

Юлдашев Носир Мухамеджанович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Самарқанд Давлат тиббиёт институти

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 шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: +99871 150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни 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

Р.Дж. Усманов

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

КИРИШ (докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги вақтда олимларнинг асосий қизиқиши, яъни «...барча қон тизими касалликлари орасида 5,3% ни ва дунёда камқонлик ҳолатларининг 11,5% ни ташкил қилувчи гемолитик камқонликларни (ГК) ривожланиш механизми ва даволаш усуллари ўрганишга қаратилган...»¹. Шу билан бирга, гемолитик камқонликларда табиий толерантлигини таъминловчи, кўрсаткичлари «...бу механизмларнинг бузилиши натижасида гемолитик жараёнларга олиб келувчи, эритроцитларнинг парчаланиш механизмларини ўрганиш янада долзарб кўринишга эга бўлиб бормоқда...»². Экспериментал гемолитик камқонликларда темир алмашинуви тизими дисбаланси, антиоксидант ҳимоя, липидлар перекис оксидланиши ва эндоген интоксикация синдромини ривожланиши билан боғлиқ эритроцитларнинг парчаланиш механизминини аниқлаш, уларни тuzатишнинг янги йўллари ишлаб чиқишга имкон беради.

Жаҳонда патогенетик механизмларини ўрганиш ва шу билан бирга гемолитик анемияни даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Периферик қон ва миелограмма кўрсаткичлари, эндоген интоксикация, темир метаболизми ва экспериментал гемолитик камқонликда Реосорбилакт ва Реоманнисолни самарадорлигини аниқлаш буйича тадқиқотлар алоҳида аҳамиятга эга. Эритроцитларнинг зарарланиши ва парчаланиши танадаги турли хил патологик жарайонларнинг фаоллашишига олиб келади, бу эса гипоксия юзага келиб, ГҚда кўп орган етишмовчилиги ва ўлимга олиб келади. Организмнинг бундай шароитлари донор қонини қуйишни дарҳол талаб қилади, бу ҳар доимхам мумкин эмас. Шу муносабат билан, бугунги кунда гемолитик камқонлигида ўрнини босувчи даволашнинг муқобил усуллари излаш давом этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва

¹ Mentzer W.C., Schrier S.L. Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr., Silberstein LE, et al., eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2018:663–672; Onyeabo Ch., Achi K. Ngozi, Ekeleme-Egedigwe Chima A., Chidinma U. Ebere, Chidinma K. Okoro Haematological and biochemical studies on justicia carnea leaves extract in phenylhydrazine induced-anemia in albino rats// Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 16(2) 2017, 217–230

²Paul S., Naaz S., Ghosh A., Mishra S., Chattopadhyay A. and Bandyopadhyay D. Melatonin chelates iron and binds directly with phenylhydrazine to provide protection against phenylhydrazine induced oxidative damage in red blood cells along with its antioxidant mechanisms: an in vitro study. Melatonin Research. 1, 1 (Dec. 2018), 1-20. doi.org/10.32794/mr11250001; Phillips J., Henderson A. C. / Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2018 Sep 15;98(6):354-361

самарали ташхислаш...»¹ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида гемолитик камқонликни даволашда маҳаллий дори воситалари таъсирини самарадорлигини оширишга қаратилган профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985 «Шошилинич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2019 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари 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, 2017 йилдаги 4 апрелдаги ПҚ-2866-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш чора-тадбирларини янада ривожлантириш тўғрисида»ги» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур йуналишдаги тадқиқот муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги вақтда дунёнинг бир нечта йирик илмий-тадқиқот марказларида гемолитик камқонликларни ривожланиш механизмларини ўрганиш ва уларни даволашда самарали усулларни топиш бўйича тадқиқот ишлари олиб борилмоқда (Shanmuga Priya M., Anbu N., Parthibhan P., Kanakavalli K., 2017; Goorani S., Shariatifar N., Seydi N., Zangeneh A., Moradi R., Tari B., Nazari F., Zangeneh M. M., 2019). Гемоглобин ва эритроцитларнинг камайиши барча тўқима ва органларда гипоксия ривожланишига, бунинг оқибатида, кечиктириб бўлмайдиган самарали терапевтик ёндашувни талаб этувчи беморнинг умумий аҳволини оғирлашишига олиб келади. Шунини инобатга олган ҳолда, гемолитик камқонликларни даволашда янги самарали усулларни топиш, бугунги кунда жуда ҳам истиқболли ва зарур ҳисобланади (Deepanshu G., Ankur J., Javed P., Sapna M., Anil K., 2017; Gheith I., at. el.Mahmoudy, 2018).

Мамлакатимизда экстремал шароитда сукцин кислотасига асосланган маҳаллий дори воситаларни қўллаш самарадорлигини баҳолаш бўйича

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

тадқиқотлар (Жанарбеков А.О., Бейсенова Р.Р. 2015; Каримов Х.Я, 2017, Шевченко Л.И. ва ҳаммуал., 2018), вирусга қарши, ўсмага қарши, антиоксидант, дезинтоксикацион, радиацияга қарши, иммуностимулирловчи фаолликка эга бўлган ҳамда хужайраларнинг ҳаёт фаолиятини бошқариш, аъзоларнинг бузилган фаолиятни тикловчи ўсимликлардан тайёрланган кўплаб биологик фаол моддалар ишлаб чиқилган (Рахманбердиева Р.К. ва ҳаммуал., 2009; Ёркулов З.Э. ва ҳаммуал. 2009; 2011; 2013; Каримов Х.Я. ва ҳаммуал. 2012).

Бугунги кунда мавжуд бўлган ГКнинг ривожланиш механизмларини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотларнинг хулосаларини асос қилиб олишга имкон бермайди, қайсики касалликни тажриба тарзида ривожланиш механизмларини ўрганиш долзарб ҳисобланади, чунки бунда касалликни генези бўйича кам ўрганилган томонларини очишга ва тузатиш усулларини излашга имконият бўлади. Охириги йилларда юқори технологияларга асосланган инновацион стратегиялар кенг ўрганилмоқда, бу эса ўз навбатида, касалликни шаклланиш механизми, ташхисот, асоратларини ривожланиш ҳавфини олдини олиш, даволаш ва профилактик чоралар каби муҳим жиҳатларни ўз ичига олган персонал тиббиёт асосларини ишлаб чиқишга имкон яратади. Шу билан бирга, ГК билан хасталанган беморлар асоратланиш даражасини юқорилиги ва ўлим кўрсаткичи, шаклланиш механизмларини кам ўрганилганлиги каби очиқ қолган саволлар, касалликнинг профилактикаси ва давосида самарали усулларни ишлаб чиқишга имкон яратиш мақсадида, қўшимча тадқиқотлар олиб бориш зарур эканлигини белгилайди.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқот иш Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Экспериментал ҳолатлар инфузион терапияси учун асл полифункционал қон ўрнини босувчи препаратларни ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2014-2018 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади Фенилгидразин чақирган экспериментал гемолитик камқонлик динамикаси ривожланишида тананинг ҳаётий фаолиятининг муаян метаболик, функционал ва таркибий параметрларига маҳаллий қон ўрнини босувчи Реаманнисолнинг таъсирини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

каламушлардаги экспериментал гемолитик камқонликда қон кўрсаткичлари, гематопозитик тўқима, темир алмашинуви, липидлар пероксидацияси ва антиоксидант ферментларнинг фаоллик динамикаси ўзгаришларини баҳолаш;

каламушларнинг экспериментал гемолитик камқонлигида жигар ва талокнинг таркибий ўзгаришларини баҳолаш;

каламушларнинг экспериментал гемолитик камқонлигида реосорбилакт ва реоманнисолнинг периферик қон, гематопозитик тўқима, темир алмашинуви, липидлар пероксидацияси ва антиоксидант ферментларнинг

фаолияти параметрлари бўйича самарадорлигини қиёсий таҳлилни ўтказиш;
қиёсий таҳлил асосида ушбу дориларнинг таъсирини экспериментал гемолитик камқонлик динамикасида жигар ва талокдаги таркибий ўзгаришларни баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси вивария шароитида бўлган ($n=120$) оқ каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети тажрибага олинган жониворлар биологик материаллари: веноз қон (умумий қон таҳлили кўрсаткичлари), суяк кўмиги (миелограмма кўрсаткичлари), қон зардоби (темир алмашинуви, билирубин, ЛПО/АОТ, эндоген интоксикация) ташкил қилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда экспериментал, биокимёвий ва статистик усулларидан фойдланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

каламушларда гемолитик камқонликнинг тажриба модели асосида, фенилгидрозинни (50 мг/кг) қорин бўшлиғига бир марталик юбориш йўли орқали олинган қон ва миелограмма гематологик кўрсаткичлари, жигар ва талок структур компонентлари морфологияси, темир ва билирубин алмашинуви, антиоксидант тизим, липидлар перекис оксиди ва эндоген интоксикация ҳолатининг гемолитик камқонлик шаклланишида патоненетик аҳамияти асосланган;

қонда эритроцитлар миқдорининг камайиши билан темир алмашинувининг ошиши ўртасида корреляцион боғлиқлик (УТБХ- $r=0,61$; ферритин билан $r=0,46$) ва умумий билирубин миқдори ($r=0,48$), АОТ фаоллигининг камайиши билан (каталазанинг - $r=0,45$; ГР - $r=0,57$; ГПО - $r=0,54$ ва СОД $r=0,34$) ва ЛПО ошиши билан (МДА - $r=0,62$; диенли конъюгатлар - $r=0,55$), шунингдек ЭИ ошиши билан (ЎМпл - $r=0,52$; концентрации ОПпл концентрацияси $r=0,92$; и ОПэр $r=0,92$) белгиланган, бу эса гемолитик камқонлик шаклланишида уларнинг ўзаро боғлиқлиги исботланган;

экспериментал гемолитик камқонлик патогенезида аниқланган бузилишларнинг (умумий қон таҳлили, миелограмма, темир алмашинуви ва эндоген интоксикация кўрсаткичлари) гемолитик жараёнлар шаклланишидаги ўрни очиқ берилган;

экспериментал гемолитик камқонликдаги қон ва миелограмма гематологик кўрсаткичлари, жигар ва талок структур компонентлари морфологияси, темир ва билирубин алмашинуви, антиоксидант тизим, липидлар перекис оксиди ва эндоген интоксикация ҳолатини комплекс динамик баҳоси асосида, гемолитик камқонлик давосида янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» дори воситасини қўллашнинг юқори самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

гемолитик камқонликларнинг патогенетик ривожланиш механизмлари шаклланишини янада чуқурроқ тушунишга имкон берувчи маълумотлар олинган;

гемолитик камқонликларда бузилиш механизмларни тўғирлаш учун янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» маҳаллий дори воситасини қўллаш асосланган, беморларни даволашда моддий ҳаражатларни қисқартиришга ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берган ва тажрибада тасдиқланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тажриба ҳайвонларнинг сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, баҳолашнинг адекват ва юқори технологик замонавий усулларни татбиқ қилинишининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, тажрибада гемолитик камқонлик ривожланишининг қўшимча патогенетик механизмлари кўрсатилган, шунингдек қоннинг гематологик кўрсаткичлари билан миелограмма, темир ва билирубин алмашинуви, ЛПО/АОТ ҳамда эндоген интоксикация ўзгаришлари ўртасида ўзаро боғлиқлик белгиланганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти тажриба тадқиқоти асосида гемолитик камқонликларда аниқланган комплекс бузилишларни тузатишда юқори терапевтик самарадорлик асосланган, бу эса ўз навбатида ушбу касаллик билан хасталанган беморларда асоратларни ривожланишини олдини олишга, шунингдек ҳаёт сифатини яхшилашга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг гемолитик анемияда қўлланилишини самарадорлигини баҳолаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

«Гемолитик камқонликни моделлаш тартиби» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 ноябрдаги 8н-д/257-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гемолитик камқонлик касалликни ташхислаш ва даволашнинг самарали тизимини амалга ошириш имконини берган;

Янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг гемолитик анемияда қўлланилишини самарадорлиги ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институти шифохонасининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 14 сентябрдаги 8н-з/111-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши темир алмашинуви ва эндоген интоксикация кўрсаткичларини тиклаш асосида, гемоглобин ва эритроцитлар миқдорини меъерий ҳолатга келтирувчи янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» дори воситасининг қўлланилиши бўйича тадқиқотнинг асосий натижаларини тадбиқ қилиниши, гемолитик камқонликларда даволаш самарадорлигини ошириш ва касалланиш сонини камайиштириш имкон берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 9 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бетни ташкил этган

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Кириш қисми диссертация мавзусининг аҳамияти, долзарблиги ва заруратини асослаб беради, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметини белгилайди, тадқиқот иши Республика фан ва техника тараққиётининг устувор соҳаларига мослиги кўрсатилган, илмий ишнинг янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, тадқиқот натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижалар асосида амалиётга тадбиқ этилган маълумотлар, шунингдек нашр этилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Гемолитик камқонликлар муаммосининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи боби уч бўлимдан ташкил топган бўлиб, гемолитик камқонликларнинг умумий муаммолари, ривожланиш механизмлари ва даволаш усуллари ҳақидаги чоп этилган маълумотлар келтирилган. Илмий нашрларда акс этирилмаган масалалар ёритиб берилган. Мавжуд ташхис қўйиш ва олдини олиш усулларнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, ушбу катта муаммонинг ечилмаган ёки аниқлаштириш керак бўлган жиҳатлари аниқланди.

Диссертациянинг «**Гемолитик камқонликни баҳолаш материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тажриба материалларнинг тавсифи, ГКни модуллаштириш бўйича тадқиқодлар дизайни ва усулларига бағишланган. ГКнинг тажриба модели бир маротаба 50 мг/кг миқдорда фенилгидразинни қорин бўшлиғига юбориш орқали яратилди. Ҳайвонлар устида бажариладиган барча тажрибалар, халқаро илмий ташкилотлар кенгаши томонидан 1985-йилда ишлаб чиқилган (СИОМС, Женева, 1985), ҳайвонлардан фойдаланган ҳолда тиббий-биологик тадқиқотлар ўтказиш бўйича халқаро тавсиялар (этика кодекси) га мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқот мақсадига мувофиқ, ўрганилган ҳайвонлар (n=120) тажрибанинг 1-қунда тасодифий танлаш йўли билан гуруҳларга бўлинди: I гуруҳ (n=10) - соғлом ҳайвонлар; II гуруҳ (n=35) - ГК тажриба модели билан; III гуруҳ (n=25) - ГКнинг тажриба моделига физиологик эритма

(натрий хлорид эритмаси 0,9%) киритилгандан сўнг; IV гуруҳ (n=25)-ГКнинг тажриба моделига эга ҳайвонларга «Реосорбилакт» дори воситаси киритилгандан сўнг; V гуруҳ (n=25)-ГК тажриба моделига эга ҳайвонларга янги маҳаллий ишлаб чиқарилган қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» дори воситасини киритилгандан сўнг.

Фенилгидразинни 5 кун давомида киритгандан кейин натрий хлорид 0,9%, Реосорбилакт, Реоманнисол дори воситалари ҳайвонларнинг вазнига 10 мг/кг миқдорда юборилди.

Каламушларда тадқиқодлар фенилгидразин юборилгандан кейин 1-2-5 кун ўтгач, енгил эфир беҳушлик остида ҳайвонларнинг декопитацияси ўтказилди. Барча гуруҳдаги ҳайвонларнинг жигар ва талоклари морфологик текширувлардан ўтказилди ва қон зардоби биокимёвий тадқиқодлар учун ишлатилди.

Илмий ишда қуйидаги тадқиқот усуллари мажмуасидан фойдаланилди: Mindray (Хитой) гематологик анализатори ёрдамида қон гематологик параметрлари аниқланди (гемоглобин концентрациясини аниқлаш, қизил қон таначалари, ранг кўрсаткичлари, тромбоцитлар, оқ қон таначалари миқдорини ҳисоблаш ва эритроцитларнинг чўкиш тезлигини аниқлаш), кейин N-300М микроскопи ёрдамида уларнинг морфологияси баҳоланди; суяк илиги суртма морфологияси N-300М микроскопи ёрдамида ўрганилди; темир метаболизмининг кўрсаткичлари (қон зардобдаги темир миқдори (ЗТ)) HUMAN (Германия) тест-системасидан фойдаланилган ҳолда ИФ88Ф (Mindray, Хитой) ярим автомат биокимёвий анализаторида ўтказилди, Генри колометрик усули (1991) билан зардобдаги умумий темирнинг боғлаб олиш хусусияти (УТБХ), ферритиннинг қон зардобдаги концентрацияси «Вектор-Бест»: «Ферритин-ИФА-БЕСТ» фирмасининг тўпламлари ёрдамида иммунофермент (ELISA) усули билан аниқланди. Ўлчовлар 450 ва 630 нм да планшетли фотометр MP96 (Миндрай, Хитой) да амалга оширилди; умумий билирубин ва унинг фракциялари (боғланган ва боғланмаган) HUMAN (Германия) тест-системасидан фойдаланилган ҳолда «BA88A» (Mindray, Китай) ярим автомат биокимёвий анализаторида; антиоксидант ҳимоя ва липидларнинг перекисли оксидланиши (малон диалдегид (МДА) таркиби, диенли кетонлар (Дкет), диенли конюгатлар (Дкон), супероксиддимутаза (СОД) фаоллиги, каталазалар (КТ), глутатионредуктазалар (ГР) ва глутатионпероксидазалар (ГПО), коэффицент К (ЛПО/АОТ)) UNICO 2800 (United products and instruments, Inc., АҚШ) спектрофотометрда; эндоген интоксикация кўрсаткичлари (ЭИ): ўрта молекула хажми (ЎМ), олигопептидлар концентрацияси (ОП), эритроцитлар сорбцион хажми (ЭСХ), токсемия индекси (ИТ), интоксикация индекси (ИИ) ва ЎМпл./ЎМэр тарқатиш коэффицентини М.С.Гончаренко ва б. (2011) ва Копытова Т.В. (2006) усулларида текширилди. Ўлчовлар UNICO 2800 (United Products and Instrument, Inc., АҚШ) спектрофотометри ёрдамида амалга оширилди.

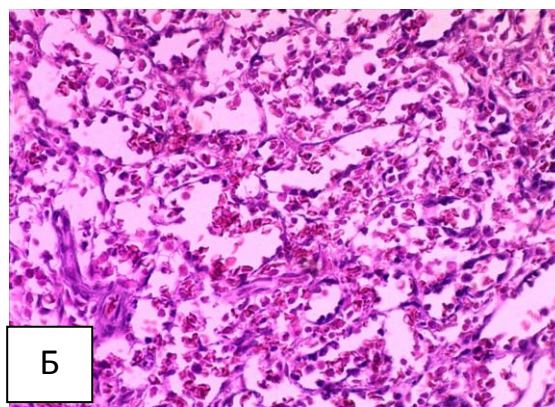
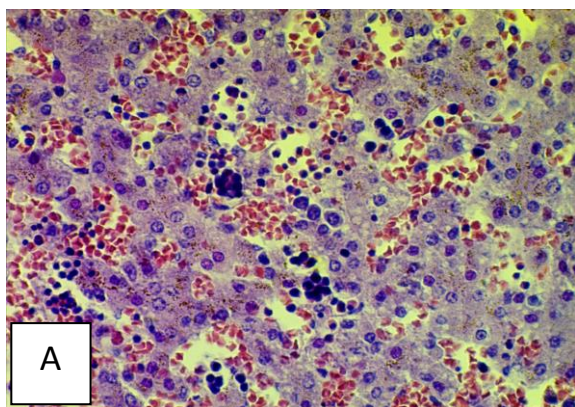
Бундан ташқари, тажриба каламушларда жигар ва талокнинг тузилишини морфологик таҳлил қилиш «NOVEL» (Хитой) фирмасининг

фотомикроскоп ёруғлик микроскопи остида 10 окулярда ва 20, 40 ва 90 объективларда амалга оширилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Даволашдан олдинги тажриба гемолитик камқонликда биокимёвий ва морфологик кўрсаткичларнинг ҳолати**» деб номланган учинчи бобида фенилгидразин индуцирланган гемолитик камқонлиги бор каламушларнинг умумий ҳолати, қон ва суяк илиги гематологик кўрсаткичлари, жигар ва талокдаги морфологик ўзгаришлар, темир ва билирубин алмашинуви кўрсаткичлари, ЛПО/АОТ ва ЭИ тизимлар натижалари ёритилган. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, фенилгидразин қўзғатган гемолитик камқонлик, интоксикация ва қизил қон таначаларининг гемолизини ортиши туфайли ҳайвонларнинг умумий ҳолатининг (100,0%) ёмонлашиши то унинг ўлимигача (20,0%) олиб келади.

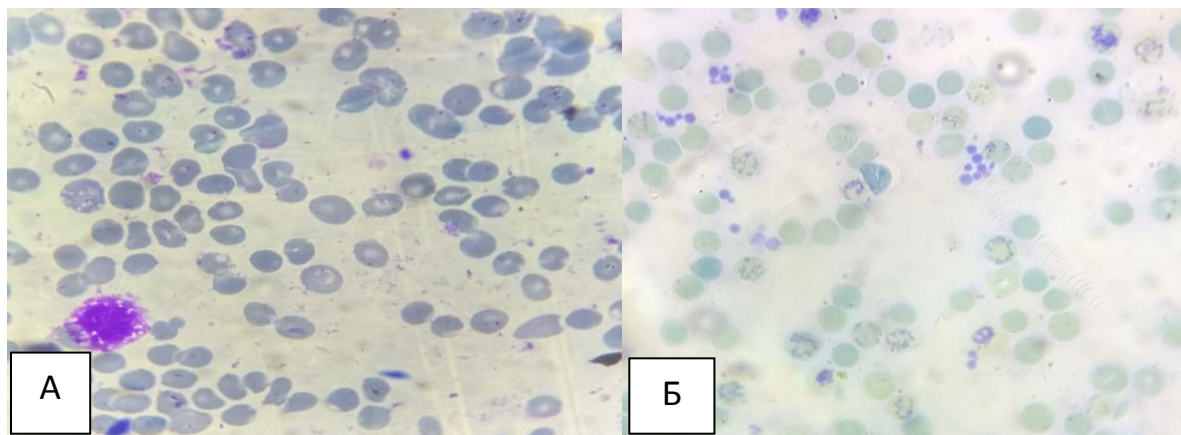
Тажрибанинг 1, 2 ва 5-кунлари фенилгидразинли гемолитик камқонлик билан хасталанган каламушларда жигар ва талокнинг структура компонентларини морфологик ўрганиш жараёнида дисциркулятор, дистрофик ва деструктив ўзгаришларнинг ривожланишини кўрсатди. Бундан ташқари, жигарда Купфер хужайралари томонидан пролифератив жараёнлар туфайли цитоплазмада липофуцин ва билирубин тўпланиши ҳисобига ривожланувчи ёғ дистрофияси ҳамда пигментация билан кечувчи синусоидлар ва Диссе бўшлиғида экстремедуляр қон яратилиш ўчоқлари қайд этилди. Талокда деструктив жараёнлар синуслар бўшлиғи ва пулпаларда қизил қон хужайраларининг гемолизланиши, гиперпигментация ва макрофагларнинг фагоцитар фаоллигининг ошиши билан намоён бўлди. Талокнинг оқ пулпасида макрофаг фаолияти кузатилди, айниқса, герминатив марказларда, лимфоид хужайралар билан макрофагларнинг розеткалари ҳосил бўлиши кўринишида ифодаланган (1-расмга қаранг).



1-расм. Каламушларнинг фенилгидразинли гемолитик камқонлигида жигар (А) ва талок (Б)нинг морфологик ўзгаришлари

Тажриба ҳайвонларга фенилгидразин юборилгандан кейин пайдо бўлган гемолитик камқонликнинг морфологик белгилари билан бир қаторда гемограмма ва миелограммада гематологик кўрсаткичларнинг ўзгаришлари

келиб чиқди. Хусусан, тажрибанинг 5-кунида каламушларда фенилгидразин чақирган гемолитик камқонлик соғлом гуруҳ билан ($Hb - 123,0 \pm 7,4$ г/л; Эр - $3,6 \pm 0,16 \times 10^{12}$ /л; ЭЧТ - $5,0 \pm 0,68$ мм/ч) солиштирилганда энг юқори даражага эришган, гемоглабин даражаси сезиларли 1,8 марта ($69,5 \pm 2,8$ г/л; $p_1 < 0,001$) пасайиши, қондаги қизил қон таначалари сонини 2,18 марта ($1,65 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л; $p_1 < 0,001$) пасайиши, ЭЧТ 3,6 марта ($18,0 \pm 0,87$ мм/ч; $p_1 < 0,001$) тезлашиши, анизоцитоз ва пойкилоцитоз пайдо бўлиши билан намоён бўлди (2 - расмга қаранг).



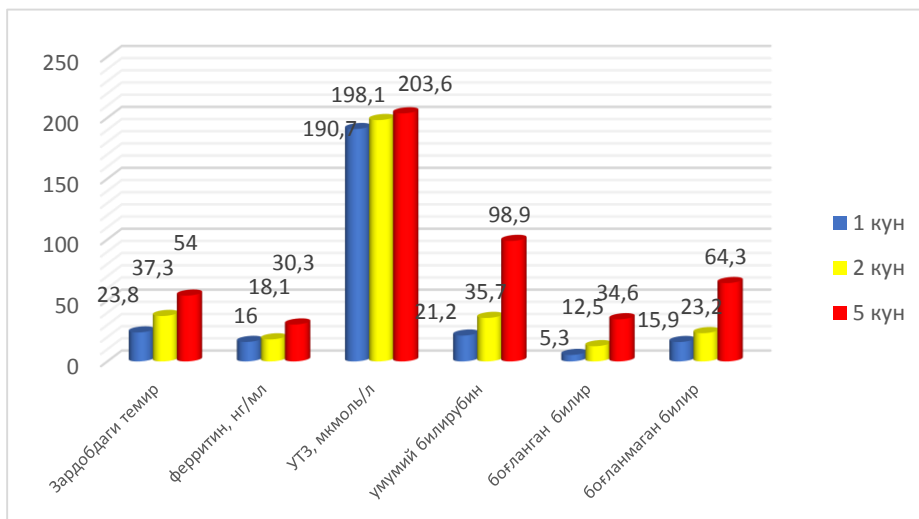
2-расм. Каламушларнинг фенилгидразинли гемолитик камқонлигида қоннинг морфологик расми (А-эритроцитлар анизоцитози ва пойкилоцитози; Б-ретиколоцитоз).

Бешинчи куни фенилгидразинли гемолитик камқонлиги бор каламушларнинг суяк илиги эритроид хужайравий қатори таҳлил қилинганда эритробластлар даражасини 2,7 марта ($2,96 \pm 0,04\%$) ошиши кузатилди. Шу билан бирга пронормоцитлар таркиби ($5,97 \pm 0,047\%$), базофил ($7,97 \pm 0,09\%$), полихроматофил ($18,83 \pm 0,06$) ва оксифил нормоцитлар ($14,66 \pm 0,04\%$) соғлом гуруҳга қараганда статистик 3,98 ($1,5 \pm 0,04\%$); 2,28 ($3,5 \pm 0,11\%$); 1,9 ($9,6 \pm 0,08\%$) ва 3,96 ($3,7 \pm 0,07\%$) марта ошиши кузатилди.

Шундай қилиб, жигар ва талокнинг морфологик тузилишларида ҳамда қон ва суяк илиги гематологик кўрсаткичларида белгиланган ўзгаришлар уларнинг гемолитик камқонликда патологик жараёнга алоқадорлигини исботлайди.

Бундан ташқари, тажриба ҳайвонларда ГК юқоридаги ўзгаришлари темир ва билирубин алмашинувидаги бузилишлар билан кечди ва унинг оғирлик даражаси тадқиқотнинг бешинчи кунигача ошди. Масалан, 1,2 ва 5 кунида зардобдаги темир миқдори 2,83 марта ($23,8 \pm 2,20$ мкмоль/л), 4,44 марта ($37,3 \pm 2,3$ мкмоль/л) ва 6,43 марта ($54 \pm 2,6$ мкмоль/л) ошди, бу ўз навбатида ферритин миқдорини мос равишда 6,5 марта ($16,0 \pm 1,4$ нг/мл), 6,97 марта ($18,1 \pm 0,9$ нг/мл) ва 11,7 марта ($30,3 \pm 2,3$ нг/мл), шунингдек, УТБХ 2,4 марта ($190,70 \pm 26,8$ мкмоль/л), 2,5 марта ($198,1 \pm 23,0$ мкмоль/л) ва 2,6 марта ($203,6 \pm 24,8$ мкмоль/л) тажрибанинг биринчи, иккинчи ва бешинчи кунлари соғлом ҳайвонлардаги кўрсаткичларга нисбатан ($8,4 \pm 0,50$ ммол/л, $2,6 \pm 0,5$ нг/мл ва $79,7 \pm 5,6$ ммол/л) ошишига олиб келди. Шу билан бирга ГК бўлган ҳайвонларда темир алмашинувидаги ўзгаришлар умумий билирубин

даражаси, унинг боғланмаган фракцияси ҳисобига сезиларли ошиши билан кечди. Шундай қилиб, 1-кунда II гуруҳ ҳайвонларда умумий билирубин ва унинг боғланмаган фракцияси даражаси 3,6 (21,2±0,77 ммоль/л) ва 3,61 марта (15,9±0,70 ммоль/л) га, 2-кунда 6,05 (35,7±1,4 мкмоль/л) ва 5,27 марта (23,2±1,04 мкмоль/л) ва 5-кунда 16,76 (98,9±3,23 мкмоль/л) ва 14,61 (64,3±2,0 мкмоль/л) мартага соғлом ҳайвонларга нисбатан (умумий билирубин - 5,9±0,20 мкмоль/л ва боғланмаган билирубин - 4,40±0,15 мкмоль/л) ошган (3 - расмга қаранг).



3-расм. Экспериментал гемолитик камқонлиги бор каламушларда темир ва билирубин алмашинуви кўрсаткичларининг динамикаси

Шундай қилиб, тана оғирлигига 50 мг/кг миқдорда қорин ичига бир марталик фенилгидразинни 2% эритмасини юборилиши каламушларда гемолитик камқонликни чақиррилиши, эритроцитлар гемолизини ошиши ва темир ҳамда билирубин алмашинуви бузилиш кўрсаткичлари билан боғлиқ, бу бешинчи кунда гемоглабин ҳамда, эритроцитлар УТБХ ($r=0,61$ ва $r=0,59$ мос равишда) даражаси, ферритин ($r=0,46$ ва $r=0,65$ мос равишда) ва умумий билирубин даражаси ($r=0,48$ ва $r=-0,88$, мос равишда) орасида корреляция борлиги билан тасдиқланган. Фенилгидразинли ГКнинг ЛПО/АОТ тизими ҳолатини ўрганиш унинг кўрсаткичлари бўйича номутаносиб ривожланишини кўрсатди ва бу ҳам тадқиқотнинг 5-кунида максимал ўзгаришларга олиб келди. Хусусан, бу ҳолат АОТ функционал фаоллигининг камайиши билан, бу эса плазмада СОД миқдорининг 2,25 марта ($2,80\pm 0,10$ бирл/мг оксил бирл.; $p_1<0,001$), ГПО 4,44 марта ($0,09\pm 0,004$ шарт. бирл/дақ х мг Нв; $p_1<0,001$), ГР даражаси 5,2 марта ($0,50\pm 0,03$ мкМ НАДФН₂/дақ х г/Нв; $p_1<0,001$), каталаза фаоллигини 2,48 марта ($14,3\pm 1,2$ нг/мг Нв х дақ; $p_1<0,001$), пероксид жараёнларини фаолаштириш фонида МДА концентрациясини деярли 2 марта ($5,10\pm 0,21$ нмоль/мл пл), диен конюгантлар ва диен кетонлар даражаси 2,64 марта ($3,70\pm 0,24$ нис.бирл.) ва 2,47 марта ($0,37\pm 0,025$ нисб.бирл.), ЛПО/АОТ нисбатини 5,57 мартага ($0,518\pm 0,025$ нис.бирл.) ошганлиги орқали намоён бўлди.

Ушбу тизимдаги ўзгаришлар қизил қон хужайралари сонининг камайиши билан боғлиқ, хусусан, тадқиқотнинг бешинчи куни каталаза, ГР, ГПО ва СОД ($r=0,45$; $r=0,57$; $r=0,54$ ва $r=0,34$, мос равишда) даражаларининг ошиши ҳамда МДА даражаси, диен конюгантлар ($r=0,62$; $r=0,55$ мос равишда) билан қизил қон хужайралари даражасининг пасайиши ўртасида корреляцион боғлиқлик кузатилди. Айти пайтда липид пероксидацияси жараёнларининг ошиши ва АОТ ферментлари фаоллигининг пасайиши гемолитик камқонликка чалинган ҳайвонларнинг оғир ҳолатини кўрсатди. Тажрибанинг 5-кунига келиб, гемолитик камқонликка чалинган ҳайвонларда ЭИ кўрсаткичлари бўйича ЎМпл қиймати $19,89 \pm 0,85$ ш.б., ОПпл.– $1,30 \pm 0,08$ г/л ва ИТпл.– $25,86 \pm 1,35$ га етди ва соғлом ҳайвонларда унинг қийматини оширди. Шунингдек, иккинчи гуруҳда тажрибада гемолитик камқонликдан кейин, I гуруҳдаги эндоген интоксикация кўрсаткичларининг мос қийматларига нисбатан ЎМэр таркиби $20,43 \pm 0,92$ ш.бирл., ОПэр.–1 дан $1,42 \pm 0,07$ г/лгача, ИТэр.– $29,01 \pm 1,77$ гача, ЭЎХ– $14,69 \pm 0,84\%$ гача, ИИ– $54,87 \pm 3,41$ гача ошди (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Каламушларда гемолитик камқонлик (фенилгидразин интоксикация) тадқиқот гуруҳларида эндоген интоксикация кўрсаткичларининг ҳолати ($M \pm m$)

Ўрганилган кўрсаткичлар	I гуруҳ (соғломлар)	II гуруҳ (ГК)		
		1-кун	2-кун	5-кун
Плазмада				
ЎМ, шарт.бирл.	$10,6 \pm 0,76$	$13,6 \pm 0,81^*$	$16,04 \pm 0,7^{***}$	$19,9 \pm 0,8^{***}$
Олигопептидлар концентрацияси, г/л	$0,7 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,07^{**}$	$1,28 \pm 0,13^{***}$	$1,30 \pm 0,08^{***}$
Токсемия индекси	$7,43 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,6^{***}$	$20,53 \pm 1,55^{***}$	$25,9 \pm 1,3^{***}$
Интоксикация индекси	$20,5 \pm 1,2$	$32,8 \pm 2,02^{***}$	$57,5 \pm 2,2^{***}$	$54,9 \pm 3,4^{***}$
Эритроцитларда				
ЎМ, шарт.бирл.	$13,9 \pm 1,2$	$17,06 \pm 0,9^*$	$18,6 \pm 1,0^{**}$	$20,43 \pm 0,9^{***}$
Олигопептидлар концентрацияси, г/л	$0,94 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,08^*$	$1,9 \pm 0,16^{**}$	$1,42 \pm 0,07^{***}$
Токсемия, индекси	$13,06 \pm 0,76$	$20,5 \pm 1,2^{***}$	$36,9 \pm 1,09^{***}$	$29,01 \pm 1,8^{***}$
ЭЎХ, %	$20,6 \pm 1,1$	$18,8 \pm 0,9$	$23,76 \pm 1,13^*$	$24,7 \pm 1,28^{***}$

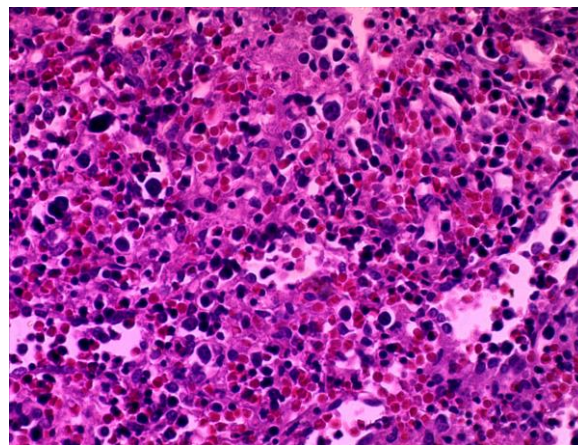
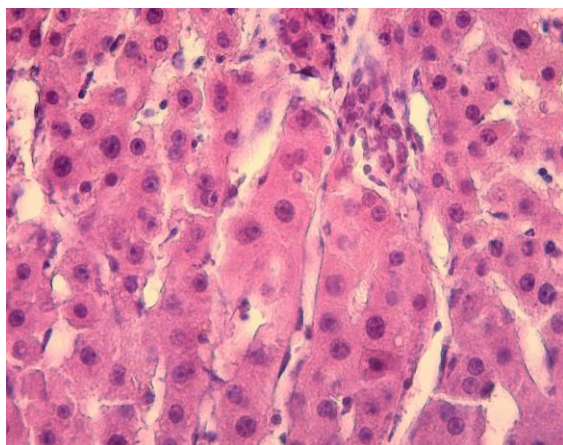
Изох: *- $p_1 < 0,05$; **- $p_1 < 0,01$; ***- $p_1 < 0,001$ соғлом ҳайвонларга нисбатан ишончли (I гуруҳ).

Шундай қилиб, гемолитик камқонликда патологик жараён ривожланишини ўзига хос хусусияти бўлмиш ЭИ синдромини пайдо бўлиши учун патогенетик шарт-шароитларни яратади, бу эса ЎМпл ортиши, ОПпл ва ОПэр концентрацияси эритроцитлар ($r=0,52$; $r=0,92$ ва $r=0,92$ мос ҳолда), гемоглобин ($r=0,58$; $r=0,85$; $r=0,83$ ва $r=0,92$ мос ҳолда) даражасининг пасайиши ва ретикулоцитлар даражасининг ортиши ($r=0,64$; $r=0,73$; ва $r=0,75$, мос равишда) билан корреляцион боғлиқлигини тасдиқланди.

Диссертациянинг «**Каламушларда гемолитик камқонликни турли даволаш усуллари самарадорлигининг қиёсий хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида фенилгидразин гемолитик камқонликдаги бузилишларни тузатиш усуллариининг самарадорлигини баҳолашга бағишланган. Каламушларда гемолитик камқонликда аниқланган бузилишларни даволашни баҳолаш (0,9% физиологик эритма билан «Реосорбилакт» ва янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» билан тажриба давомида беш кун 10 мг/кг миқдорда киритилди) шуни кўрсатдики, тажрибанинг бешинчи куни ҳайвонлар умумий ҳолатини максимал яхшиланганлиги ва ўлим кўрсаткичини минимал даражада бўлиши, IV ва V гуруҳ ҳайвонларга «Реосорбилакт» ва янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» қуйилганда рўй берди. Шу билан бирга, даволаш пайтида каламушларнинг энг катта актив фаолияти V гуруҳида кузатилган, бу «Реоманнисол» нинг моддалар алмашинувига таъсир қила олиши, интоксикация жараёнларининг чуқурлигини камайтириш хусусиятига эга эканлиги билан бевосита боғлиқдир.

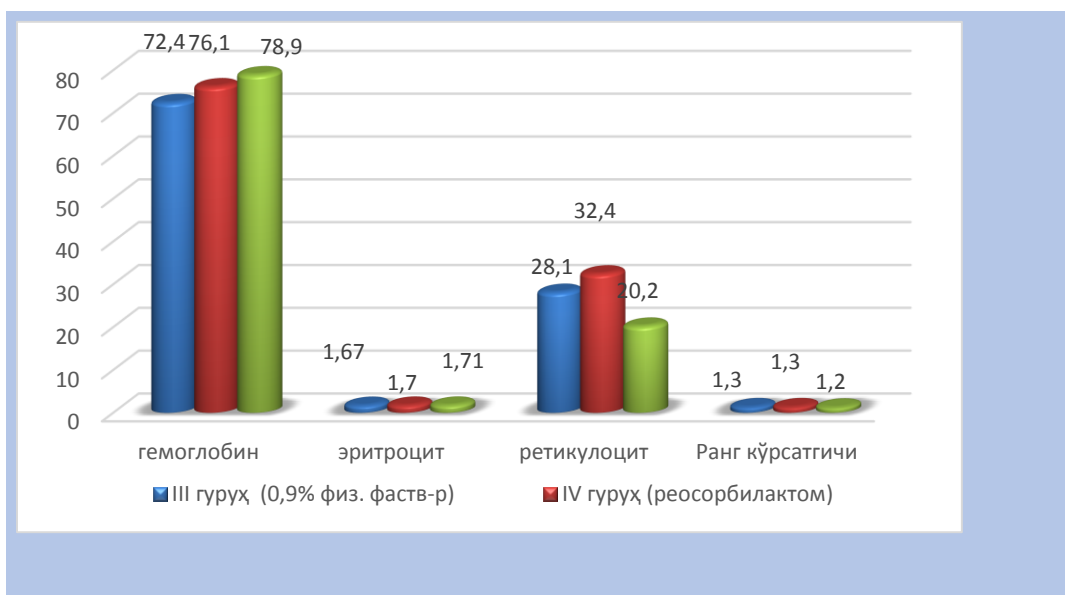
«Реоманнисол» дори воситаси қўлланилгандан кейин ГК ҳайвонларда жигар ва талокнинг морфологик тасвири дисциркулятор, дистрофик ва пролифератив жараёнларнинг пасайиши билан характерланди. Жигар стромасида экстрамедуляр гематопоез ўчоқлари камайди. Гепатоцитларда ёғ дистрофияси йўқолди, гепатоцитларнинг цитоплазмаси эса ҳеч қандай патологик киритмаларсиз эозинофилли бўла бошлади. Шу билан бирга талокда, эритроцитлар гемолизи ҳажмининг камайиши, гипертрофияланган ретикуляр строма сатҳининг ортиши ва макрофагларнинг фагоцитар фаоллигининг ортиши кузатилди (4-расмга қаранг).

0,9% физиологик эритма билан даволашдан сўнг III тажриба гуруҳ ҳайвонларнинг гемограммасини миқдорий ва морфологик белгилари динамикасини баҳоланганда, 0,9% физиологик эритма билан даволаш II гуруҳ даволанмаган ҳайвонларнинг белгиларидан кам фарқлар аниқланди, бу эса қўлланилаётган дори воситасининг паст самарадорлик натижасини кўрсатди. «Реосорбилакт» ва «Реоманнисол» дори воситаси билан даволанган IV ва V гуруҳ ҳайвонларнинг гемограмма маълумотларини таҳлил қилинганда, гемоглобин концентрацияси, эритроцитлар ва ретикулоцитлар миқдорини, тажрибанинг 5 кунига келиб II гуруҳ ҳайвонларга нисбатан 1,44 ($p_1 < 0,001$), 1,7 ($p_1 < 0,05$), 1,36 марта ($p_1 < 0,001$) мос равишда, шунингдек 1,56 ($p_1 < 0,001$), 1,9 ($p_1 < 0,01$), 1,3 марта ($p_1 < 0,001$) мос равишда ошганлигини кўрсатди.



4-расм. «Реоманнисол» дори воситаси билан даволангандан сўнг фенилгидразинли ГК эга бўлган каламушларнинг жигар (А) ва талоғининг (Б) морфологик кўрсаткичлари

Эритроцитларнинг чўкиш тезилиги ЧТ даражаси эса мос равишда 1,8 ва 2,0 марта ($p_1 < 0,001$) паст бўлган. Шу билан бирга бу гуруҳлардаги эритроцитларининг морфологик сурати ҳам ижобий динамикани намоён қилиб, анизоцитоз ва пойкилоцитоз даражасининг пасайиши билан ифодаланган (5-расмга қаранг).



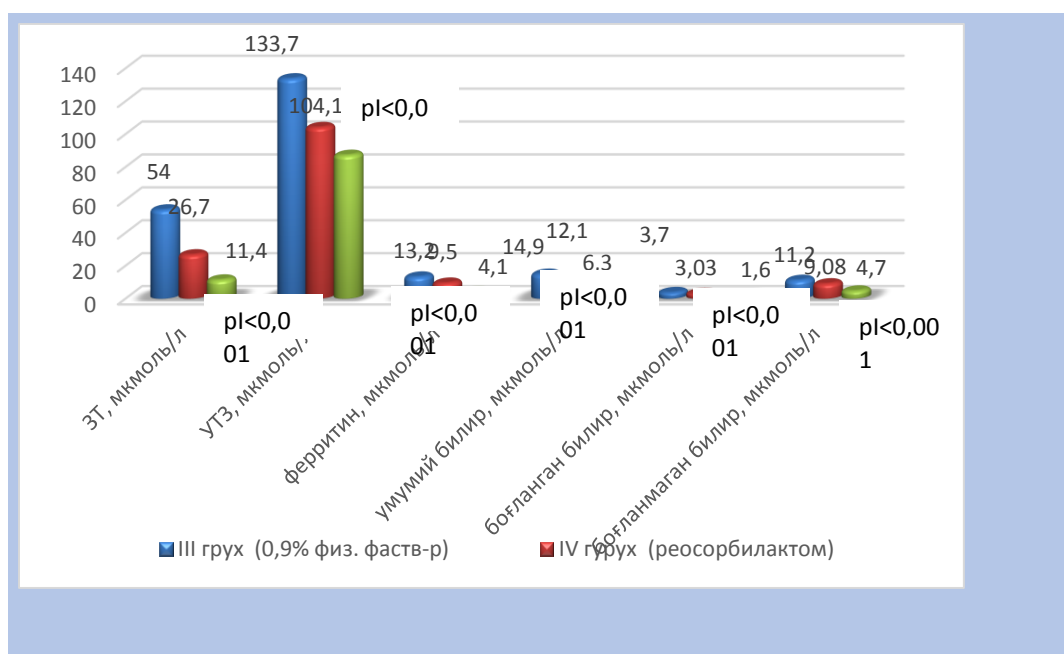
5-расм. Тажрибанинг 5-кунда 0,9%ли физиологик эритма, реосорбилакт ва реоманнисолни қўллашдан кейин каламушлардаги гемолитик камқонликда қоннинг гематологик параметрларини қиёсий баҳолаш натижалари

Даволашнинг бешинчи кунига келиб, III, IV ва V гуруҳлардаги хайвонларда қизил суяк илигининг хужайравий таркиби баҳоланганда эритробластлар мос равишда 1,4 ($p_1 < 0,001$), 2,94 ($p_1 < 0,001$) ва 2,1 марта ($p_1 < 0,001$); пронормоцитлар мос равишда 1,0 ($p_1 < 0,01$), 2,4 ($p_1 < 0,001$) ва 3,0 раз ($p_1 < 0,001$); базофил нормоцитлар мос равишда 1,05 ($p_1 < 0,01$), 1,5 ($p_1 < 0,001$) ва 1,9 марта ($p_1 < 0,001$); полихроматофил нормоцитлар 1,1 ($p_1 < 0,01$), 1,84 ($p_1 < 0,001$) ва 1,9 марта ($p_1 < 0,001$) ва оксифил нормоцитлар

даражасининг мос равишда 1,2 ($p_1 < 0,01$), 2,3 ($p_1 < 0,001$) ва 2,62 марта ($p_1 < 0,001$) пасайиши билан характерланади.

Шундай қилиб, фенилгидразинли гемолитик камқонлик V гуруҳ хайвонларни қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» билан даволангандаги суяк илигининг эритроид боғланиш кўрсаткичлари III ва IV гуруҳ хайвонларга нисбатан энг катта ижобий динамикани кўрсатди.

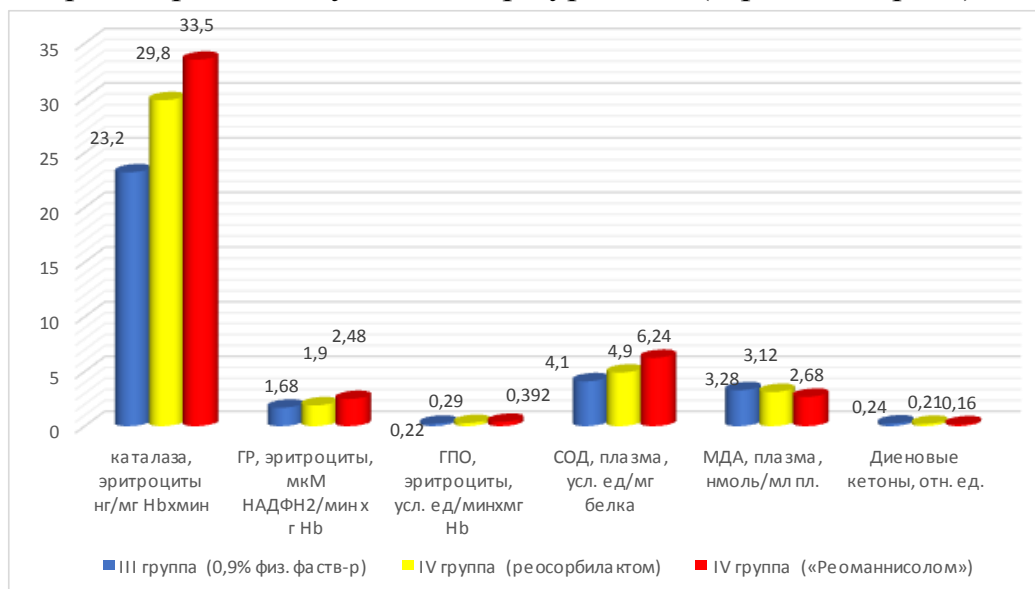
Темир ва билирубин алмашинуви кўрсаткичлари динамикаси шуни кўрсатдики, III, IV ва V гуруҳларда, II гуруҳга нисбатан бешинчи кунга келиб, ЗТ даражаси мос равишда 1,4 ($p_1 < 0,01$), 2,02 ($p_1 < 0,001$) ва 4,74 марта ($p_1 < 0,001$); УТБХ мос равишда 1,52 ($p_1 < 0,01$), 1,96 ($p_1 < 0,001$) ва 2,33 марта ($p_1 < 0,001$); ферритин мос равишда 2,3 ($p_1 < 0,001$), 3,2 ($p_1 < 0,001$) ва 7,1 марта ($p_1 < 0,001$); умумий билирубин мос равишда 6,64 ($p_1 < 0,001$), 8,2 ($p_1 < 0,001$) ва 15,7 марта ($p_1 < 0,001$); билирубиннинг боғланмаган фракцияси мос равишда 9,3 ($p_1 < 0,001$), 11,4 ($p_1 < 0,001$) ва 21,6 раз ($p_1 < 0,001$), боғланган фракцияси эса мос равишда 5,74 ($p_1 < 0,001$), 7,08 ($p_1 < 0,001$) ва 13,7 марта ($p_1 < 0,001$) камайди. Кўриниб турибдики, кўрсатилган қийматлар «Реоманнисол» дори воситасининг самарадорлиги юқори эканлигини исботлайди (6-расмга қаранг).



6-расм. Каламушларда фенилгидразинли ГҚда 0,9%ли физиологик эритма, реосорбилакт ва реоманнисол юборилгандан кейинги 5-кунига келиб зардобдаги темир ва билирубинни динамикаси

Ўтказилган даво муолажалари фонида бешинчи кунга келиб, ЛПО/АОТ кўрсаткичлари III, IV ва V гуруҳ хайвонларда каталаза концентрацияси мос равишда 1,62 ($p_1 < 0,001$), 2,68 ($p_1 < 0,001$) ва 2,3 марта ($p_1 < 0,001$); ГРЭр мос равишда 3,36 ($p_1 < 0,001$), 3,8 ($p_1 < 0,001$) ва 4,96 марта ($p_1 < 0,001$); ГПОЭр мос равишда 2,44 ($p_1 < 0,001$), 3,2 ($p_1 < 0,001$) ва 4,3 марта ($p_1 < 0,001$); СОДпл мос равишда 1,46 ($p_1 < 0,001$), 1,75 ($p_1 < 0,001$) ва 2,23 марта ($p_1 < 0,001$) кўтарилганлиги қайд этилди. Шу билан бирга ўрганилган гуруҳларда МДАпл

даражалари мос равишда 1,55 ($p_1 < 0,001$), 1,63 ($p_1 < 0,001$) ва 1,9 марта ($p_1 < 0,001$); диен кетонлар мос равишда 1,54 ($p_1 < 0,001$), 1,76 ($p_1 < 0,001$) ва 2,3 марта ($p_1 < 0,001$); диен конъюгатлар мос равишда 1,66 ($p_1 < 0,001$), 1,74 ($p_1 < 0,001$) ва 2,64 марта ($p_1 < 0,001$); ЛПО/АОТ нисбати мос равишда 2,6 ($p_1 < 0,001$), 3,47 ($p_1 < 0,001$) ва 5,25 раз ($p_1 < 0,001$) камайганлиги кўрилди. ПОЛ/АОС кўрсаткичларидаги фарқлар даражаси шуни кўрсатдики, «Реоманнисол» дори воситаси липидлар пероксидацияси ва антиоксидант ҳолати жараёнларига энг қулай таъсир кўрсатган (7-расмга қаранг).



7-расм. 5-кундаги 0.9%ли физиологик эритма, реосорбилакт ва реоманнисолни қўллашдан кейин тажрибадаги каламушлар гемолитик камқонлигида ЛПО/АОТ кўрсаткичлари ҳолати

III, IV ва V гуруҳлардаги ЭИ ҳолатининг даволанишдан кейинги таҳлили тадқиқотнинг бешинчи кунига келиб унинг деярли барча кўрсаткичларини пасайишини кўрсатди. Хусусан, 5 суткада $\dot{M}_{пл}$ даражаси мос равишда 1,54 ($p_1 < 0,01$), 1,7 ($p_1 < 0,001$) ва 1,86 марта ($p_1 < 0,001$); $OP_{пл}$ мос равишда 1,57 ($p_1 < 0,01$), 78 ($p_1 < 0,001$) ва 1,8 марта ($p_1 < 0,001$); $IT_{пл}$ мос равишда 2,4 ($p_1 < 0,01$), 3,06 ($p_1 < 0,001$) ва 3,4 марта ($p_1 < 0,001$) камайди. Камайиши билан характерланадиган ўхшаш бўлган ўзгаришлар $\dot{M}_{эр}$ мос равишда 1,27 ($p_1 < 0,01$), 1,45 ($p_1 < 0,001$) ва 1,76 марта ($p_1 < 0,001$); $\dot{M}_{пл}/\dot{M}_{эр}$ тақсимланиш коэффиценти мос равишда 1,2 ($p_1 < 0,01$), 1,25 ($p_1 < 0,001$) ва 1,27 марта ($p_1 < 0,001$); $OP_{эр}$ мос равишда 1,27 ($p_1 < 0,01$), 1,45 ($p_1 < 0,001$) ва 1,5 марта ($p_1 < 0,001$); $IT_{эр}$ мос равишда 1,2 ($p_1 < 0,01$), 2,17 ($p_1 < 0,001$) ва 1,69 марта ($p_1 < 0,001$), шунингдек, ЭЎХ мос равишда 1,35 ($p_1 < 0,01$), 1,54 ($p_1 < 0,001$) ва 1,4 марта ($p_1 < 0,001$) топилди (2-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, даволаш фонидан кейинги ЭИ кўрсаткичлари ўзгаришлари натижалари шуни кўрсатдики, ГК бор IV ва V гуруҳ хайвонларда «Реосорбилакт» дори инфузиясидан кейин, «Реоманнисол»ни фойдалангандан сўнг кўрсаткичлар пасайди, бу афтидан уларнинг таркибига кирувчи компонентларни хужайра ва тўқима даражадаги репаратив жараёнларида иштирокида билан боғлиқ [31; б.333–348, 48; б. 86–96].

Реосорбилакт ва Реоманнисолни юборилгандан кейин тажрибадаги каламушлар гемолитик камқонлигини текшириляётган гуруҳларда (фенилгидразин интоксикацияси) эндоген интоксикация кўрсаткичларининг ҳолати, 5-кундаги 0,9%ли физиологик эритма юборилгандан кейин (M±m)

Кўрсаткичлар	Ҳайвонлар гуруҳи				
	I гуруҳ (n=10)	II гуруҳ (n=8)	III гуруҳ (n=8)	IV гуруҳ (n=7)	V гуруҳ (n=7)
ЎМ _{пл} , шарт.бирл.	10,6±0,76	19,89±0,85 ***	12,94±0,62 *^&&&	11,47±0,44 ^^^	10,68±0,45 ^^^
ОП _{пл} , г/л	0,7±0,04	1,30±0,08 ***	0,83±0,05 *^&&&	0,76±0,03 ^^^	0,712±0,03 ^^^
ИТ _{пл}	7,43±0,57	25,86±1,35 ***	10,74±0,55 ***^&&&	8,72±0,71 ^^^	7,60±0,33 ^^^
ИИ	20,48±1,19	54,87±3,41 ***	28,60±1,48 ***^&&&	24,32±1,54 ^^^	20,78±1,3 *^&&&
ЎМ _{эр} , шарт.бирл	13,9±1,18	20,43±0,92 ***	16,09±0,69 ^^	15,6±1,5 ^^	14,01±0,54 ^^^
ОП _{эр} , г/л	0,94±0,06	1,42±0,07 ***	1,11±0,05 *^^	1,00±0,04 ^^^	0,941±0,04 ^^^
ИТ _{эр}	13,06±0,76	29,01±1,77 ***	17,86±1,87 ***^&&&	15,6±1,23 ^^^	13,18±0,84 *^&&&
ЭЎХ, %	20,61±1,10	24,69±1,28 ***	24,01±0,94 ^^^	22,64±0,46 ^^^	20,55±0,87 ^^^

Изох: * - ишончилилик ($p < 0,05$) соғлом ҳайвонлар билан таққосланганда (I гуруҳ); ^ - худди шундай ($p < 0,05$) даволанмаган гемолитик камқонлик билан солиштирилганда (II гуруҳ); & - худди шундай ($p < 0,05$) натрий хлор (0,9%) эритмаси инфузиясидан кейинги гуруҳ натижалари билан таққослаганда; о-худди шундай ($p < 0,05$) «Реосорбилакт» инфузиясидан кейинги гуруҳ натижаларни билан таққослаганда.

Гемолитик камқонлик ривожланишида муҳим ўрин тутадиган патологик жараёнларни шаклланишининг асосий патогенетик механизмларини ҳар томонлама ўрганишга қаратилган тадқиқот натижалари умумлаштирилганда, қизил қон ҳужайралари ва суяк кўмигида кузатиладиган бузилишларни ажратишимиз мумкин.

Шу билан бирга гемолитик камқонликда қизил қон таначаларининг емирилиш механизми ўта мураккаб бўлиб, у бевосита жигар ва талокнинг морфологик тузилишига таъсир қилувчи ЛПО/АОТ тизимлари, темир, билирубин алмашинуви ва ЭИ каби кўплаб патологик жараёнларни жалб этади.

Шу билан бирга, даволаш самарадорлигини баҳолашда янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»ни юқори ижобий таъсирини аниқлаш имкони яратилди, бу унинг ўрганилган биокимёвий жараёнлар кўрсаткичларига ва жигар ҳамда талокнинг таркибий қисмлари патологик ўзгаришларига максимал коррекция қилиши намоён бўлди. Препаратнинг

бундай аниқ таъсири, таркибида натрий сукцинат ва маннитол мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, улар антигипоксик, антиоксидант, эритропоэтик ва дезинтоксикацион таъсирини кўрсатадиган муҳим метаболик компонентлар ҳисобланади. Бинобарин, «Реоманнисол» дори воситасини қўллаш гемолитик камқонлик билан хасталанган беморларда умумий аҳволнинг ва ҳаёт сифатини яхшиланишига ёрдам бериши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг гемолитик анемияда қўлланиши» мавзуси бўйича тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори диссертация мавзусига асосан ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Экспериментал шароитдаги гемолитик анемиянинг бешинчи куни қон ва гематопоэтик тўқима кўрсаткичларининг максимал ўзгариши аниқланди. Антиоксидант ферментлар тизимида аниқланган бузилишлар, эҳтимол, эритроцитларнинг оммавий гемолизидан келиб чиқадиган эркин радикал жараёнларнинг кескин фаоллашуви билан боғлиқ.

2. Тажрибанинг бешинчи куни гемолитик камқонликка чалинган каламушларда жигар ва талоқ паренхимаси дисциркулятор ва дистрофик ўзгаришлар ривожланиши яққол қайд этилди.

3. Реоманнисол реосорбилактга нисбатан антиоксидант ферментларнинг фаолиятига янада самарали таъсир кўрсатади, бу эҳтимол маннитол ва сукцинат хусусиятларининг синергизми туфайли антиоксидант хусусиятлар даражасини оширади. Антиоксидантларнинг бирлашмаси эркин радикал липидлар пероксидациясининг кўп фаолиятли ингибиторидир ва унинг таркибий қисмидир, шундай қилиб, эркин радикал жараёнларнинг барқарорлашуви эритроцит мембраналарининг қаршилигини ошишига ва уларнинг гемолизини камайишига олиб келади.

4. Биологик хужайра мембраналарининг липидлар пероксидланиши жараёнларининг самарадорлигини чеклаш, уларнинг зарар келтирувчи ҳаракатларга чидамлилигини ошишига сабаб бўлади. Айнан ушбу омил реоманнисол таъсирида ўрганилаётган органларда дисциркулятор ва дистрофик ўзгаришларнинг янада самарали меъёрлашишига сабаб бўлади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2017.Тib 30.03. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ФАЗИЛОВА ШАРИФА МИРХАМИДОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ НОВОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ «РЕОМАННИСОЛА»
ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.2.PhD/Tib671.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный руководитель: **Каримов Хамид Якубович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Саидов Алонур Бахтинурович**
доктор медицинских наук
Юлдашев Носир Мухамеджанович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Самаркандский Государственный медицинский институт**

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, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2019 года).

Г.И.Шайхова,
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Н.Ж.Эрматов,
ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук

Р.Дж.Усмонов,
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время мире особый интерес ученых направлен «...на изучение механизмов развития и методов лечения гемолитической анемии (ГА), составляющей 5,3% среди заболеваний системы крови и 11,5% среди всех анемических состояниях во всех странах мира...»¹. Вместе с этим, все большую актуальность приобретает «...изучение механизмов разрушения эритроцитов при ГА, обеспечивающих естественную толерантность, и механизмов ее срыва, ведущих к гемолитическим процессам...»². Выявление механизмов разрушения эритроцитов, связанных с дисбалансом в системах обмена железа, антиоксидантной защиты, перекисного окисления липидов и развитием синдрома эндогенной интоксикации при экспериментальной гемолитической анемии позволит разработать новые пути их коррекции.

В мире с целью изучения патогенетических механизмов развития, и вместе с этим, повышения эффективности лечения гемолитической анемии проводится ряд научных исследований. Особое значение имеют исследования по оценке состояния показателей периферической крови и миелограммы, эндогенной интоксикации, обмена железа и определению эффективности Реосорбилакта и Реоманнисола при экспериментальной гемолитической анемии. Повреждение и разрушение эритроцитов приводит к активации различных патологических процессов в организме, приводящих к формированию гипоксии, развитию полиорганной недостаточности и летальности при ГА. Подобные состояния организма требуют незамедлительного переливания донорской крови, что далеко не всегда возможно. В этой связи, **на настоящее время продолжается** поиск альтернативных методов заместительной терапии при гемолитической анемии.

В нашей стране в соответствии с требованиями международных стандартов для развития медицинской сферы, предупреждения и снижения осложнений посредством изучения основных механизмов развития и поиска эффективных методов лечения ГА определены **следующие задачи:** «... **повысить** эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний, поддержка здорового образа **жизни...**». Реализация этих задач позволит повысить уровень

¹ Mentzer W.C., Schrier S.L. Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R., Benz EJ Jr., Silberstein L.E. et al., eds. Hematology: Basic Principles and Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2018:663–672; Onyeabo Ch., Achi K. Ngozi, Ekeleme-Egedigwe Chima A., Chidinma U. Ebere, Chidinma K. Okoro Haematological and biochemical studies on justicia carnea leaves extract in phenylhydrazine induced-anemia in albino **rats** // Acta Sci. Pol. Technol. Aliment. 16(2) 2017, 217–230.

² Paul S., Naaz S., Ghosh A., Mishra S., Chattopadhyay A. and Bandyopadhyay D. Melatonin chelates iron and binds directly with phenylhydrazine to provide protection against phenylhydrazine induced oxidative damage in red blood cells along with its antioxidant mechanisms: an in vitro study. Melatonin Research. 1, 1 (Dec. 2018), 1-20. doi.org/10.32794/mr11250001; Phillips J., **Henderson A.C.** / Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. Am Fam Physician. 2018 Sep 15;98(6):354–361.

современной медицинской помощи в диагностике и лечении ГА, а также снизить показатели инвалидности и смертности от осложнений этого заболевания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий развития Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2019 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-2866 «О мерах по улучшению медицинской помощи и дальнейшему развитию медицинских услуг населению Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 4 апреля 2017 года, а также задач обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся деятельности в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. В настоящее время в ряде крупных научно-исследовательских центрах мира проводятся исследования по изучению механизмов развития гемолитической анемии и поиску эффективных методов их лечения (Shanmuga Priya M., Anbu N., Parthibhan P., Kanakavalli K., 2017; Goorani S., Shariatifar N., Seydi N., Zangeneh A., Moradi R., Tari B., Nazari F., Zangeneh M.M., 2019;). Снижение гемоглобина и эритроцитов приводит к развитию гипоксии всех тканей и органов, и, как следствие этого к ухудшению общего состояния пациента, что требует незамедлительного эффективного терапевтического вмешательства. В этой связи поиск новых способов лечения гемолитической анемии является весьма перспективным и необходимым (Deepanshu G., Ankur J., Javed P., Sapna M., Anil K., 2017; Gheith I., at. el.Mahmoudy, 2018).

В нашей стране проведены исследования, посвященные оценке эффективности применения отечественных препаратов на основе янтарной кислоты при экстремальных состояниях (Жанарбеков А.О., Бейсенова Р.Р., 2015; Каримов Х.Я., 2017; Шевченко Л.И. и соавт., 2018), разработано множество биологически активных веществ, обладающих противоопухолевой, противовирусной, антиоксидантной, дезинтоксикационной, радиационной, иммуностимулирующей активностью, которые регулируют жизнедеятельность клеток растительного происхождения, восстанавливают нарушенную деятельность органов (Рахманбердиева Р.К. и соавт., 2009; Ёркулов З.Э. и соавт., 2009; 2011; 2013; Каримов Х.Я. и соавт., 2012).

Существующие на сегодняшний день исследования по изучению механизмов развития ГА показывают наличие **до конца** неизученных его аспектов, и, в этом плане на основе проведения экспериментальных **исследований** возможно раскрытие малоизученных сторон генеза и поиск методов коррекции заболевания. В последние годы все шире изучаются инновационные стратегии, основанные на высоких технологиях, что позволяет подойти к разработке основ персонифицированной медицины, включающих в себя такие важные аспекты, как механизмы формирования, диагностика, предупреждение развития осложнений, лечение и профилактика заболеваний. Вместе с тем, остающиеся нерешенными вопросы, мало изученность механизмов формирования, высокая частота осложнений и летальности пациентов с ГА определяют необходимость проведения дополнительных исследований, которые позволят разработать эффективные методы профилактики и лечения ГА.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательской темы Ташкентской медицинской академии «Разработка оригинального полифункционального кровезаменителя для инфузионной терапии экстремальных состояний» (2015–2017).

Цель исследования оценить влияние отечественного кровезаменителя реоманнисол на некоторые метаболические, функциональные и структурные параметры жизнедеятельности организма в динамике развития экспериментальной гемолитической анемии, вызванной фенилгидразином.

Задачи исследования:

оценить динамику изменения показателей крови, кроветворной ткани, обмена железа, перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов у крыс с экспериментальной гемолитической **анемией;**

оценить структурные изменения в печени и селезенке при гемолитической анемии у **крыс;**

провести сравнительный анализ эффективности реосорбилакта и реоманнисола по параметрам периферической крови, кроветворной ткани обмена железа, перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов при гемолитической анемии у **крыс;**

в сравнительном аспекте изучить влияние указанных препаратов на структурные сдвиги в печени и селезенке в динамике экспериментальной гемолитической анемии.

Объектом исследования явились белые крысы (n=120), находившихся в условиях вивария Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования явились биологические материалы исследования экспериментальных животных: венозная кровь (показатели общего анализа крови), костный мозг (показатели миелограммы), сыворотка крови (показатели обмена железа и билирубина, ПОЛ/АОС,

эндогенной интоксикации).

Методы исследования. В исследовании были использованы экспериментальные, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

дана комплексная оценка механизмов развития гемолитической анемии по состоянию гематологических показателей крови и миелограммы, обмена железа и билирубина, антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации, морфологии структурных компонентов печени и селезенки;

установлена корреляция между снижением эритроцитов крови с увеличением показателей обмена железа (ОЖСС – $r=0,61$; ферритином $r=0,46$) и уровня общего билирубина ($r=0,48$), со снижением активности АОС (каталазы – $r=0,45$; ГР – $r=0,57$; ГПО – $r=0,54$ и СОД $r=0,34$) и повышением ПОЛ (МДА – $r=0,62$; диеновых конъюгатов – $r=0,55$), а также с увеличением ЭИ (СМпл – $r=0,52$; концентрации ОП_{пл} $r=0,92$; и ОП_р $r=0,92$), что подтверждает их взаимосвязь и взаимообусловленность в формировании гемолитической анемии;

на основе комплексной динамической оценки состояния гематологических показателей крови и миелограммы, основных показателей, перекисного окисления липидов системы антиоксидантной защиты, эндогенной интоксикации, морфоструктуры печени и селезенки при экспериментальной гемолитической анемии установлена высокая эффективность нового отечественного кровезаменителя реоманнисол в лечении гемолитической анемии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

получены данные, способствующие более глубокому пониманию формирования патогенетических механизмов развития нарушений гемолитической анемии;

обосновано и экспериментально подтверждено применение нового отечественного кровезаменителя «Реоманнисол» для коррекции нарушений при гемолитической анемии, что позволит сократить материальные затраты на лечение больных и улучшить качество их жизни.

Достоверность результатов исследований обосновывается правильностью использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных современных методов изучения патогенетических механизмов развития и коррекции гемолитической анемии, достаточным числом экспериментальных животных и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, рациональной оценкой и сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы заключается в том, что показаны дополнительные патогенетические механизмы развития гемолитической анемии в эксперименте, установлена взаимосвязь изменений между гематологическими показателями крови, миелограммы, обмена железа и

билирубина, ПОЛ/АОС и эндогенной интоксикации при экспериментальной гемолитической анемии.

Практическая значимость данной работы заключается в том, что на основе экспериментальных исследований обоснована высокая терапевтическая эффективность в коррекции выявленных комплексных нарушений при гемолитической анемии, что в свою очередь позволит снизить развитие осложнений и улучшить качество жизни больных с этим заболеванием.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов, полученных при изучении патогенетических механизмов развития и методов коррекции гемолитической анемии:

утверждены методические рекомендации «Способ моделирования гемолитической анемии» (**заключение № 8н-д/257** Министерства здравоохранения от 5 ноября 2019 года). Данные методические рекомендации предоставляют возможность предупреждения и повышения эффективности лечения гемолитической анемии.

Полученные результаты исследования по изучению в эксперименте механизмов развития гемолитической анемии и повышению эффективности её лечения, были внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в клинику научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови МЗ РУз, (**заключение № 8н-з/111** Министерства Здравоохранения от 14 сентября 2020 года). Внедрение основных результатов исследования по применению нового отечественного кровезаменителя «Реоманнисол», нормализующего уровня гемоглобина и эритроцитов на основе восстановления показателей обмена железа и эндогенной интоксикации, способствует уменьшению числа заболеваний и повышению качества жизни пациентов с гемолитической анемией.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и значение, востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная

новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные взгляды на проблему гемолитической анемии»**, состоящей из трех разделов, представлены опубликованные данные об состоянии общей проблемы, механизмов развития и способов лечения гемолитической анемии. Выделены вопросы, не нашедшие отражения в научных публикациях. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой большой проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования гемолитической анемии в эксперименте»** посвящена описанию экспериментального материала, дизайна исследования по моделированию ГА и методов исследования. Экспериментальная модель ГА создана путем однократного в/б введения фенилгидразина в дозе 50 мг/кг. Все процедуры, проведенные на животных, проводились в соответствии с международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, разработанными в 1985 году Советом международных научных организаций (CIOMS, Geneva, 1985).

В соответствии с целью исследования, в **1-е** сутки эксперимента исследуемые животные (n=120) методом случайного отбора разделены на группы: I группа (n=10) – интактные животные; II группа (n=35) – с экспериментальной моделью ГА; III группа (n=25) – с экспериментальной моделью ГА после введения физиологического раствора (раствор натрия хлорида 0,9%); IV группа (n=25) – животные с экспериментальной моделью ГА после введения препарата «Реосорбилакт»; V группа (n=25) – животные с экспериментальной моделью ГА после введения нового отечественного кровезаменителя «Реоманнисол».

Препараты раствора натрия хлорида 0,9%, «Реосорбилакт» и «Реоманнисол» вводили в дозе 10 мл/кг веса животных на следующий день после введения фенилгидразина в течение 5 дней.

Исследования у крыс производили через 1 – 2 – 5 суток после введения фенилгидразина, с последующей декапитацией животных под легким эфирным наркозом. Печень и селезенка животных всех групп подвергнуты морфологическим исследованиям, а кровь использована для проведения биохимических исследований.

В работе применялся комплекс методов исследования, включавший: определение гематологических показателей крови (определение концентрации гемоглобина, подсчет количества эритроцитов, цветового показателя, тромбоцитов, лейкоцитов, с подсчетом элементов лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов), которые изучены с помощью гематологического анализатора Mindray (Китай) с последующим морфологической их оценки на микроскопе N-300M;

морфологическое изучение мазка костного мозга выполнялось на микроскопе N-300M; показателей обмена железа (сывороточное железо (СЖ) с использованием тест-систем HUMAN (Германия) измерения производили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ИФ88Ф (Mindray, Китай), общая **железо связывающая** способность сыворотки (ОЖСС) колориметрическим методом по Генри (1991), концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы ЗАО «Вектор-Бест»: «Ферритин-ИФА-БЕСТ». Измерения производили при 450 и 630 нм на планшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай); уровень общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой) **с** помощью тест-систем HUMAN (Германия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «ВА88А» (Mindray, Китай); показателей антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых кетонв (Дкет), диеновых конъюгатов (Дкон), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КТ), глутатионредуктазы (ГР), и глутатионпероксидазы (ГПО), коэффициент К (ПОЛ/АОС) на спектрофотометре UNICO 2800 (United products and instruments, Inc., США); показателей эндогенной интоксикации (ЭИ), исследованные по методу **М.С.Гончаренко** с соавторами (2011) и **Т.В.Копытовой** (2006); уровень средних молекул (СМ), концентрация олигопептидов (ОП), сорбционная ёмкость эритроцитов (СЕЭ), индексы токсемии (ИТ), индекс интоксикации (ИИ) и коэффициент распределения СМпл./СМэр. – измерения производили на спектрофотометре UNICO 2800 (United Products and Instrument, Inc., США).

Кроме того, проведен морфологический анализ структуры печени и селезенки у опытных крыс, под световой микроскопией фотомикроскопом **фирмы “NOVEL”** (Китай) при окуляре 10 и объективе 20, 40 и 90.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программного пакета «Statistica for Windows 7,0», включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе диссертации **«Состояние биохимических и морфологических показателей при экспериментальной гемолитической анемии до лечения»** освещены результаты нарушений со стороны общего состояния, гематологических показателей крови и костного мозга, морфологических изменений печени и селезенки, показателей обмена железа и билирубина, системы ПОЛ/АОС и ЭИ у крыс с фенилгидразин-индуцированной ГА.

Проведенные исследования показали, что фенилгидразин-индуцированная гемолитическая анемия, за счет нарастающей интоксикации и гемолиза эритроцитов приводит к ухудшению общего состояния животных (100,0%) вплоть до смертельных исходов (20,0%).

Морфологическое изучение структурных компонентов печени и селезенки у крыс с фенилгидразиновой гемолитической анемией на 1, 2 и 5 сутки эксперимента показало развитие дисциркуляторных, дистрофических и

деструктивных изменений. Наряду с этим в печени отмечались пролиферативные процессы со стороны Купферовских клеток с формированием очагов экстрамедулярного кроветворения в просвете синусоидов и пространстве Диссе, сопровождающиеся развитием жировой дистрофии и пигментации за счет накопления в цитоплазме липофусцина и билирубина. В селезенке деструктивные процессы проявились гемолизом эритроцитов в просвете синусов и пульпарных тяжах, гиперпигментацией и повышением фагоцитарной активности макрофагов. В белой пульпе селезенки прослеживалась макрофагальная активность, особенно выраженная в герминативных центрах, в виде формирования розеток из макрофагов с лимфоидными клетками (см. рисунок 1).

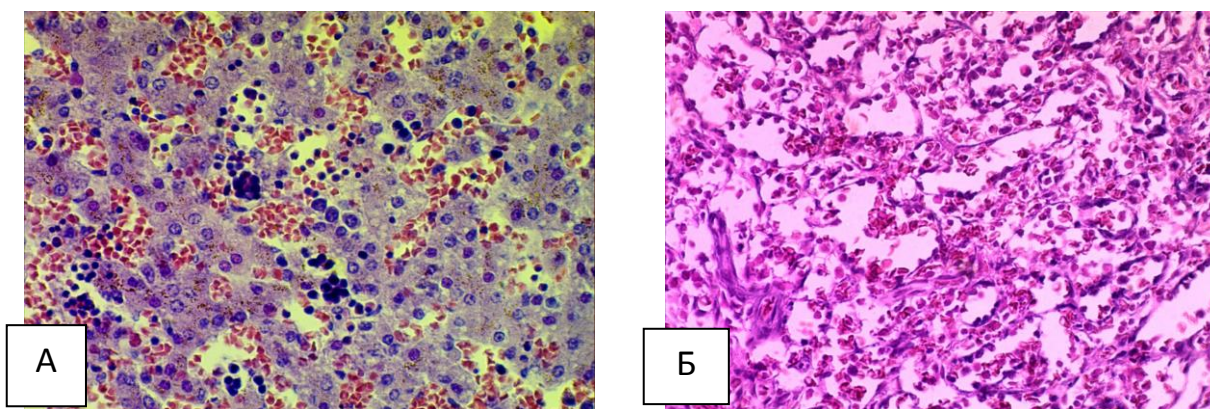


Рис. 1. Морфологическая картина печени (А) и селезенки (Б) крыс при фенилгидразиновой ГА.

Наряду с морфологическими признаками развития гемолитической анемии после введения фенилгидразина у опытных животных развивались изменения гематологических показателей в гемограмме и миелограмме. В частности, при фенилгидразиновой гемолитической анемии у крыс зарегистрированы изменения гематологических показателей в гемограмме, достигавшие наибольшую выраженность на 5-е сутки эксперимента, проявлявшиеся значимым снижением уровня гемоглобина в 1,8 раз ($69,5 \pm 2,8$ г/л; $p_1 < 0,001$), достоверным уменьшением числа эритроцитов в крови в 2,18 раз ($1,65 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л; $p_1 < 0,001$), ускорением СОЭ в 3,6 ($18,0 \pm 0,87$ мм/ч; $p_1 < 0,001$) раза, развитием анизоцитоза и пойкилоцитоза в сравнение с таковыми в интактной группе (Hb – $123,0 \pm 7,4$ г/л; Эр – $3,6 \pm 0,16 \times 10^{12}$ /л; СОЭ – $5,0 \pm 0,68$ мм/ч) (см. рисунок 2).

Анализ клеточного состава эритроидного звена костного мозга у крыс с фенилгидразиновой ГА на пятые сутки позволил установить увеличение уровня эритробластов в 2,7 раза ($2,96 \pm 0,04\%$). Вместе с тем, содержание пронормоцитов ($5,97 \pm 0,047\%$), базофильных ($7,97 \pm 0,09\%$), полихроматофильных ($18,83 \pm 0,06$) и оксифильных нормоцитов ($14,66 \pm 0,04\%$) статистически достоверно увеличивалось по отношению к таковым в интактной группе в 3,98 ($1,5 \pm 0,04\%$); 2,28 ($3,5 \pm 0,11\%$); 1,9 ($9,6 \pm 0,08\%$) и 3,96 ($3,7 \pm 0,07\%$) раз.

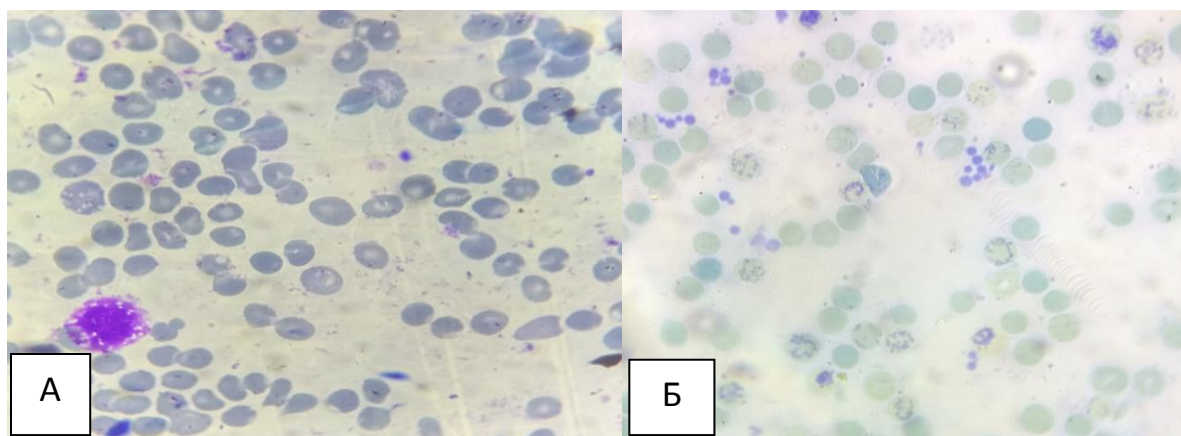


Рис. 2. Морфологическая картина крови у крыс с фенилгидразиновой гемолитической анемией (А-анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов; Б-ретикулоцитоз).

Таким образом, установленные изменения со стороны морфологических структур печени и селезенки, а также гематологических показателей крови и костного мозга, доказывают их вовлеченность в патологический процесс при гемолитической анемии.

Кроме того, **указанные выше** изменения при ГА у животных сопровождались нарушениями в обмене железа и билирубина, тяжесть проявления которых нарастала к пятому дню исследования. К примеру, на 1, 2 и 5 сутки наблюдения уровень СЖ в сыворотке крови увеличивался в 2,83 раза ($23,8 \pm 2,20$ мкмоль/л), 4,44 раза ($37,3 \pm 2,3$ мкмоль/л) и 6,43 раз ($54 \pm 2,6$ мкмоль/л) соответственно, что, в свою очередь, приводило к увеличению уровня ферритина в 6,5 раз ($16,0 \pm 1,4$ нг/мл), в 6,97 раз ($18,1 \pm 0,9$ нг/мл) и 11,7 раз ($30,3 \pm 2,3$ нг/мл), а также ОЖСС в 2,4 раза ($190,70 \pm 26,8$ мкмоль/л), 2,5 раз ($198,1 \pm 23,0$ мкмоль/л) и 2,6 раз ($203,6 \pm 24,8$ мкмоль/л) соответственно на первые, вторые и пятые сутки эксперимента, относительно показателей у интактных животных ($8,4 \pm 0,50$ мкмоль/л, $2,6 \pm 0,5$ нг/мл и $79,7 \pm 5,6$ мкмоль/л).

Одновременно изменения со стороны показателей обмена железа у животных с ГА сопровождались достоверным повышением уровня общего билирубина в основном за счет непрямого его фракции. Так, уровень общего билирубина и его непрямого фракции во II группе животных на 1-е сутки повысился в 3,6 ($21,2 \pm 0,77$ мкмоль/л) и 3,61 раз ($15,9 \pm 0,70$ мкмоль/л), на 2-е сутки в 6,05 ($35,7 \pm 1,4$ мкмоль/л) и 5,27 раз ($23,2 \pm 1,04$ мкмоль/л) и на 5-е сутки в 16,76 ($98,9 \pm 3,23$ мкмоль/л) и 14,61 ($64,3 \pm 2,0$ мкмоль/л) по сравнению с таковыми у интактных животных (общий билирубин – $5,9 \pm 0,20$ мкмоль/л и непрямой билирубин – $4,40 \pm 0,15$ мкмоль/л) (см. рисунок 3).

Таким образом, однократное внутрибрюшинное введение крысам 2% раствора фенилгидразина в дозе 50 мг/кг массы животного индуцирует развитие гемолитической анемии, механизмы которой, связаны с повышенным гемолизом эритроцитов, нарушениями показателей обмена железа и билирубина, о чем свидетельствуют наличие корреляционных связей установленные на пятые сутки между уровнем гемоглобина и эритроцитов с уровнем ОЖСС ($r=0,61$ и $r=0,59$ соответственно); с уровнем

ферритина ($r=0,46$ и $r=0,65$ соответственно) и уровнем общего билирубина ($r=0,48$ и $r=-0,88$ соответственно).

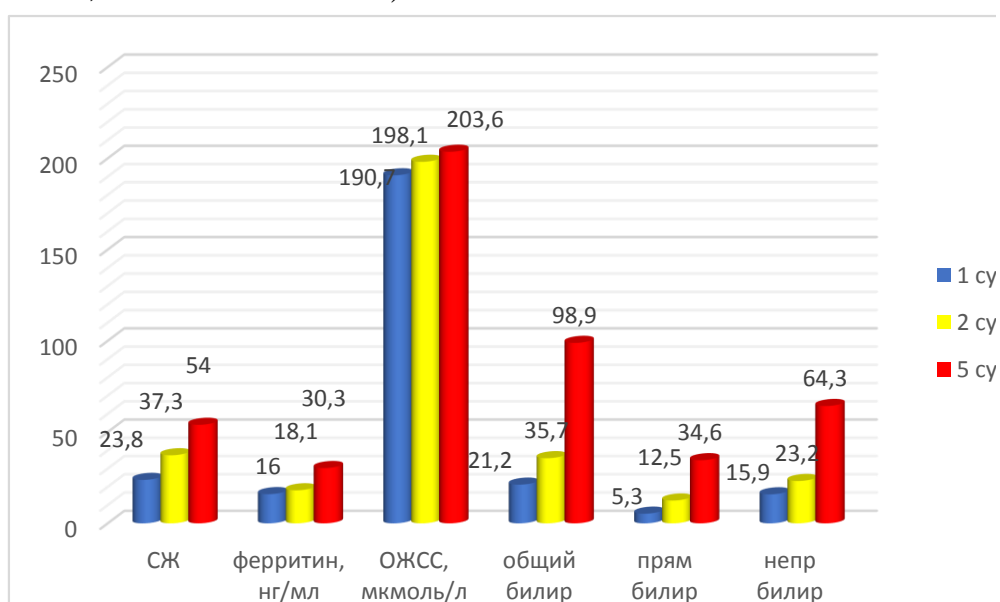


Рис. 3. Динамика показателей обмена железа и билирубина у крыс с экспериментальной гемолитической анемией.

Изучение состояния системы ПОЛ/АОС при фенилгидразиновой ГА показало развитие дисбаланса со стороны ее показателей, также достигавшие максимальных изменений на 5 сутки исследования. В частности, это проявлялось снижением функциональной активности АОС, что выражалось снижением СОД в плазме в 2,25 раз ($2,80 \pm 0,10$ усл. ед/мг белка; $p_1 < 0,001$), ГПО в 4,44 раза ($0,09 \pm 0,004$ усл. ед/мин \times мг Hb; $p_1 < 0,001$), уровня ГР в 5,2 раза ($0,50 \pm 0,03$ мкМ НАДФН2/мин \times г Hb; $p_1 < 0,001$), активности каталазы в 2,48 раз ($14,3 \pm 1,2$ нг/мг Hb \times мин; $p_1 < 0,001$) на фоне активации перекисных процессов, с дальнейшим нарастанием концентрации МДА пости в 2 раза ($5,10 \pm 0,21$ нмоль/мл пл), уровня диеновых конъюгатов и диеновых кетонов в 2,64 ($3,70 \pm 0,24$ отн. ед.) и 2,47 раз ($0,37 \pm 0,025$ отн. ед.), увеличением отношения ПОЛ/АОС в 5,57 раз ($0,518 \pm 0,025$ усл. ед.).

Изменения в этой системе коррелировала со снижением количества эритроцитов, в частности на пятые сутки исследования установлены коррелятивные связи между снижением уровня эритроцитов с повышением уровней каталазы, ГР, ГПО и СОД ($r=0,45$; $r=0,57$; $r=0,54$ и $r=0,34$ соответственно) и снижением уровней МДА, диеновых конъюгатов ($r=0,62$; $r=0,55$ соответственно). Между тем усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение активности ферментов АОС, свидетельствовало о тяжелом состоянии животных при гемолитической анемии.

Со стороны показателей ЭИ у животных с экспериментальной гемолитической анемией к 5-м суткам эксперимента значение СМпл. достигали $19,89 \pm 0,85$ усл.ед., ОПпл. – $1,30 \pm 0,08$ г/л и ИТпл. – $25,86 \pm 1,35$, что достоверно значимо превышало их значение среди интактных животных. При этом во второй группе, на крайнем сроке экспериментальной

гемолитической анемии, содержание СМэр было повышено до $20,43 \pm 0,92$ усл. ед., ОПэр. – 1 до $1,42 \pm 0,07$ г/л, ИТэр. – до $29,01 \pm 1,77$, СЕЭ до $14,69 \pm 0,84\%$, ИИ – до $54,87 \pm 3,41$, относительно значений соответствующих индикаторов эндогенной интоксикации I группе (см. таблицу 1).

Таблица 1.

Состояние показателей эндогенной интоксикации в исследуемых группах при гемолитической анемии (интоксикации фенилгидразином) у крыс ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	I группа (интактные)	II группа (ГА)		
		1-е сут	2-е сут	5-и сут
В плазме				
СМ, усл.ед.	$10,6 \pm 0,76$	$13,6 \pm 0,81^*$	$16,04 \pm 0,7$ ***	$19,9 \pm 0,8$ ***
Концентрация олигопептидов, г/л	$0,7 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,07$ **	$1,28 \pm 0,13$ ***	$1,30 \pm 0,08$ ***
Индекс токсемии	$7,43 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,6$ ***	$20,53 \pm 1,55$ ***	$25,9 \pm 1,3$ ***
Индекс интоксикации	$20,5 \pm 1,2$	$32,8 \pm 2,02$ ***	$57,5 \pm 2,2$ ***	$54,9 \pm 3,4$ ***
В эритроцитах				
СМ, усл.ед.	$13,9 \pm 1,2$	$17,06 \pm 0,9$ *	$18,6 \pm 1,0$ **	$20,43 \pm 0,9$ ***
Концентрация олигопептидов, г/л	$0,94 \pm 0,06$	$1,2 \pm 0,08$ *	$1,9 \pm 0,16$ **	$1,42 \pm 0,07$ ***
Индекс токсемии	$13,06 \pm 0,76$	$20,5 \pm 1,2$ ***	$36,9 \pm 1,09$ ***	$29,01 \pm 1,8$ ***
СЕЭ, %	$20,6 \pm 1,1$	$18,8 \pm 0,9$	$23,76 \pm 1,13$ *	$24,7 \pm 1,28$ ***

Примечание: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p_1 < 0,01$; *** – $p_1 < 0,001$ достоверно по отношению к интактным животным (I группа).

Таким образом, характерные особенности развития патологического процесса при гемолитической анемии создают патогенетические предпосылки для возникновения синдрома ЭИ, что подтверждается наличием коррелятивных связей между увеличением СМпл, концентрации ОПпл и ОПэр со снижением уровней эритроцитов ($r=0,52$; $r=0,92$; и $r=0,92$, соответственно), гемоглобина ($r=0,58$; $r=0,85$; $r=0,83$ и $r=0,92$, соответственно) и повышением уровня ретикулоцитов ($r=0,64$; $r=0,73$; и $r=0,75$ соответственно).

Четвертая глава диссертации «Сравнительная характеристика эффективности различных способов лечения при гемолитической анемии у крыс» посвящена оценке эффективности проводимых методов коррекции нарушений при фенилгидразиновой гемолитической анемии.

Оценка влияния проводимого лечения (0,9% физиологическим раствором, «Реосорбилактом» и новым отечественным кровезаменителем «Реоманнисол» вводимых в дозе 10 мг/кг в течение пяти суток на протяжении эксперимента) на выявленные нарушения при гемолитической анемии у крыс показала, что на пятые сутки эксперимента максимальное улучшение общего состояния животных и минимальные показатели смертности наблюдались в IV и V группах животных, которым вводили «Реосорбилакт» и новый отечественный кровезаменитель «Реоманнисол». Между тем наибольшая активность крыс на фоне лечения наблюдалась в V группе, что непосредственно было связано со способностью «Реоманнисола» влиять на метаболизм, уменьшать глубину процессов интоксикации.

Морфологическая картина печени и селезенке у животных ГА после введения препарата «Реоманнисол» характеризовалась уменьшением дисциркуляторных, дистрофических и пролиферативных процессов. В строме печени уменьшались очаги экстрамедулярного кроветворения. В гепатоцитах исчезала жировая дистрофия, при этом цитоплазма гепатоцитов становилась эозинофильной без каких-либо патологических включений. В то же время в селезенке наблюдалось уменьшение объема гемолиза эритроцитов, увеличение объема гипертрофированной ретикулярной стромы, повышение фагоцитарной активности макрофагов (см. рисунок, №4).

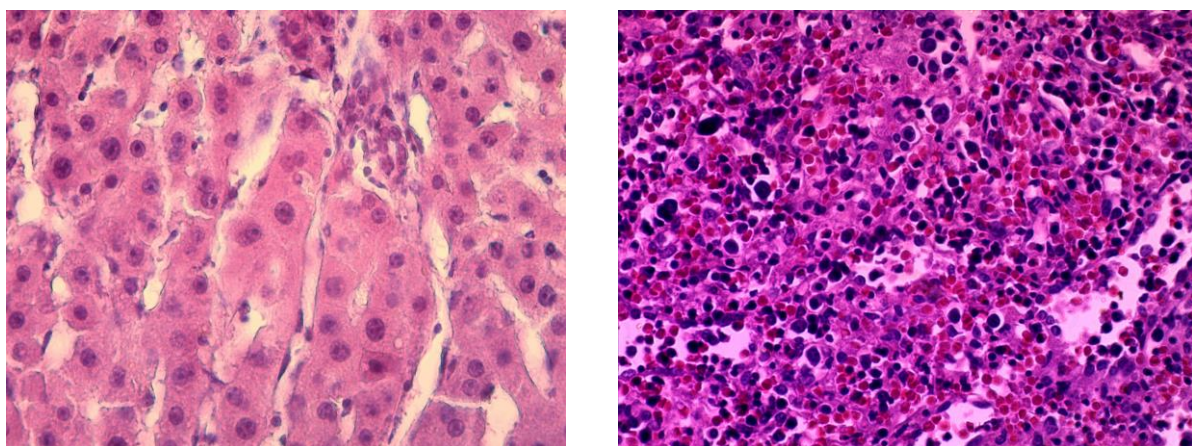


Рис. 4. Морфологическая картина печени (А) и селезенки (Б) крыс при фенилгидразиновой ГА после лечения препаратом «Реоманнисол».

Оценка динамики количественных и морфологических признаков клеточных форм в гемограмме на фоне проводимого лечения в III-й опытной группе животных, леченных 0,9% физиологическим раствором показала малое их отличие от таковых во II-й группе животных без лечения, что свидетельствует о низкой эффективности использованного препарата.

Анализ данных гемограммы в IV и V группах животных леченных препаратом «Реосорбилакт» и «Реоманнисол» показал увеличение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов по сравнению с таковыми во II-й группе животных к пятым суткам эксперимента в 1,44 ($p_1 < 0,001$), 1,7 ($p_1 < 0,05$), 1,36 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно, а также в 1,56 ($p_1 < 0,001$), 1,9 ($p_1 < 0,01$), 1,3 раз ($p_1 < 0,001$)

соответственно. Тогда как уровень СОЭ оказался ниже **соответственно** в 1,8 и 2,0 раза ($p_1 < 0,001$). Вместе с этим морфологическая картина эритроцитов в этих группах также отличалась положительной динамикой выразившейся в снижении степени анизоцитоза и пойкилоцитоза (см. рисунок №5).

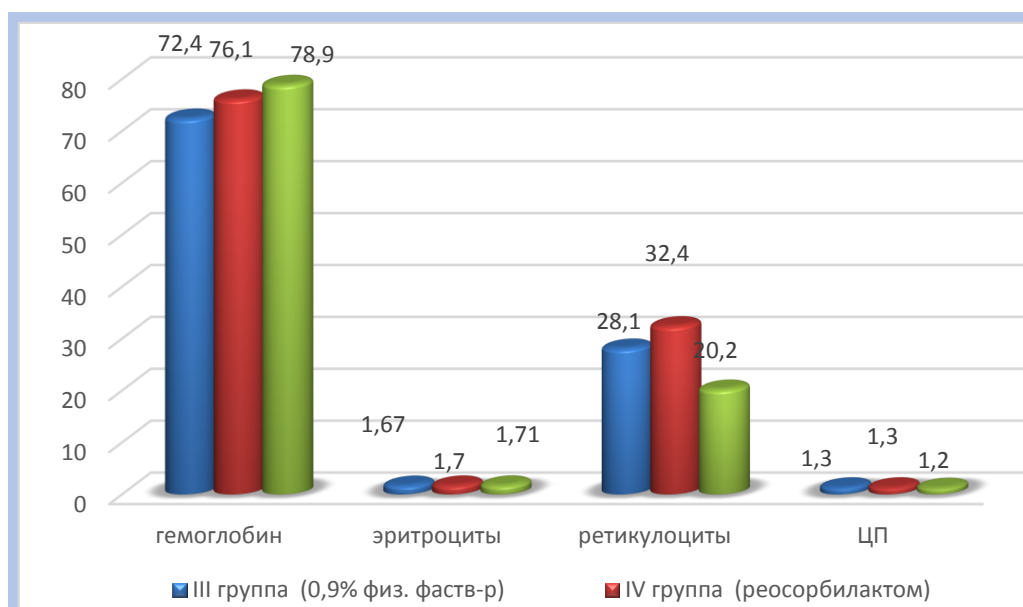


Рис. 5. Сравнительная оценка гематологических показателей крови при гемолитической анемии у крыс после введения 0,9% физиологического раствора, реосорбилакта и реоманнисола на 5-е сутки.

Клеточный состав красного костного мозга у животных в III, IV и V группах к пятым суткам лечения характеризовался снижением уровня эритробластов в 1,4 ($p_1 < 0,001$), 2,94 ($p_1 < 0,001$) и 2,1 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; пронормоцитов в 1,0 ($p_1 < 0,01$), 2,4 ($p_1 < 0,001$) и 3,0 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; базофильных нормоцитов в 1,05 ($p_1 < 0,01$), 1,5 ($p_1 < 0,001$) и 1,9 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; полихроматофильных нормоцитов в 1,1 ($p_1 < 0,01$), 1,84 ($p_1 < 0,001$) и 1,9 раз ($p_1 < 0,001$) и оксифильных нормоцитов в 1,2 ($p_1 < 0,01$), 2,3 ($p_1 < 0,001$) и 2,62 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно.

Таким образом, в V группе животных с фенилгидразиновой гемолитической анемией леченных кровезаменителем «Реоманнисол» со стороны показателей эритроидного звена костного мозга отмечалась наибольшая положительная динамика в отношении к таковым в III и IV группах животных.

В динамике показателей обмена железа и билирубина в III, IV и V группах установлено, что в сравнение с показателями во II-й группе к пятому дню уровень СЖ снизился в 1,4 ($p_1 < 0,01$), 2,02 ($p_1 < 0,001$) и 4,74 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; ОЖСС в 1,52 ($p_1 < 0,01$), 1,96 ($p_1 < 0,001$) и 2,33 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; ферритин 2,3 ($p_1 < 0,001$), 3,2 ($p_1 < 0,001$) и 7,1 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; общий билирубин в 6,64 ($p_1 < 0,001$), 8,2 ($p_1 < 0,001$) и 15,7 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; непрямая фракция билирубина в 9,3 ($p_1 < 0,001$), 11,4 ($p_1 < 0,001$) и 21,6 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно, а прямой фракции в 5,74 ($p_1 < 0,001$), 7,08 ($p_1 < 0,001$) и 13,7 раз ($p_1 < 0,001$)

соответственно. Следовательно, указанные значения доказывают наличие наиболее высокой эффективности препарата «Реоманнисол» (см. Рисунок 6).

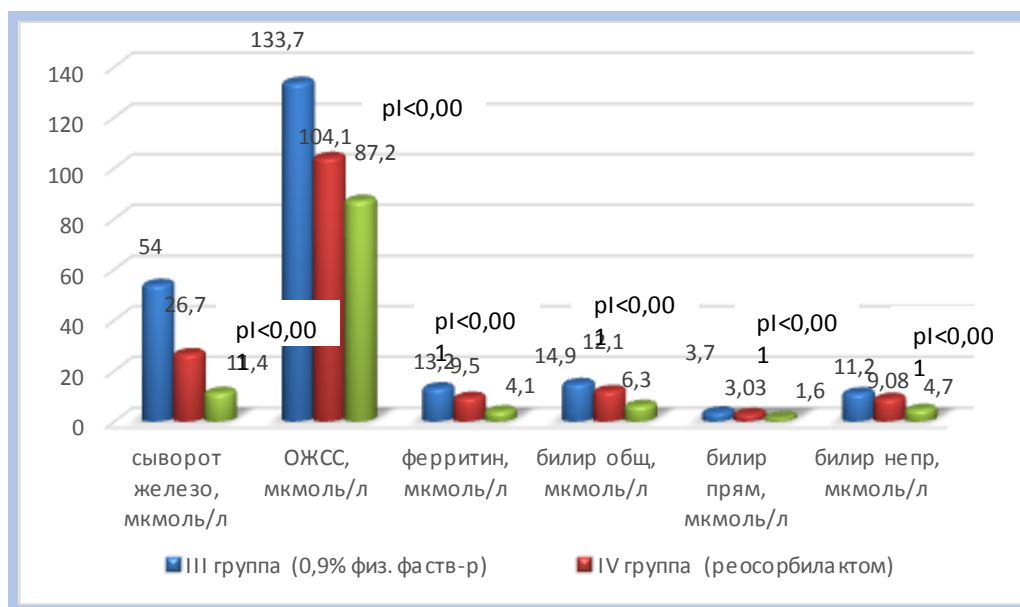


Рис. 6. Динамика сывороточного железа и билирубина у крыс с фенолгидразиновой ГА после введения 0,9% физиологического раствора, Реосорбилакта и Реоманнисола на 5-е сутки.

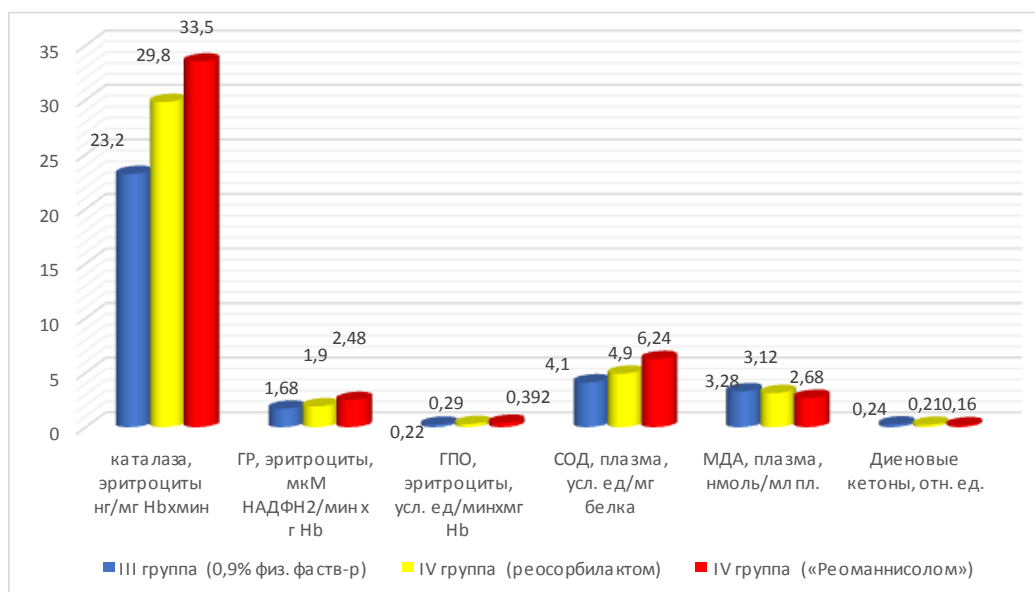


Рис. 7. Состояние показателей ПОЛ/АОС при гемолитической анемии у крыс в эксперименте после введения 0,9% физиологического раствора, реосорбилакта и реоманнисола на 5-е сутки.

На фоне проводимого лечения к пятым суткам со стороны показателей ПОЛ/АОС в III, IV и V группах животных зарегистрировано повышение концентрации каталазы в 1,62 ($p_1 < 0,001$), 2,68 ($p_1 < 0,001$) и 2,3 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; $ГР_{эр}$ в 3,36 ($p_1 < 0,001$), 3,8 ($p_1 < 0,001$) и 4,96 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; $ГПО_{эр}$ в 2,44 ($p_1 < 0,001$), 3,2 ($p_1 < 0,001$) и 4,3 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; $СОД_{пл}$ в 1,46 ($p_1 < 0,001$), 1,75 ($p_1 < 0,001$) и 2,23 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно. В **тоже** время в изученных группах отмечалось снижение

уровней МДА_{пл} в 1,55 ($p_1 < 0,001$), 1,63 ($p_1 < 0,001$) и 1,9 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; диеновых кетонов в 1,54 ($p_1 < 0,001$), 1,76 ($p_1 < 0,001$) и 2,3 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; диеновых конъюгатов в 1,66 ($p_1 < 0,001$), 1,74 ($p_1 < 0,001$) и 2,64 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; отношения ПОЛ/АОС в 2,6 ($p_1 < 0,001$), 3,47 ($p_1 < 0,001$) и 5,25 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно. Уровень различий в показателях ПОЛ/АОС показывает, что препарат «Реоманнисол» оказывал наиболее благоприятное действие на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса.

Анализ состояния ЭИ в III, IV и V группах после проведенного лечения показал снижение практически всех ее показателей наиболее выраженных на пятые сутки исследования. В частности, на пятые сутки уровень СМ_{пл} снижался в 1,54 ($p_1 < 0,01$), 1,7 ($p_1 < 0,001$) и 1,86 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; ОП_{пл} в 1,57 ($p_1 < 0,01$), 78 ($p_1 < 0,001$) и 1,8 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; ИТ_{пл} в 2,4 ($p_1 < 0,01$), 3,06 ($p_1 < 0,001$) и 3,4 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно. Аналогичные изменения характеризовавшиеся снижением установлены и в отношении СМ_{эп} в 1,27 ($p_1 < 0,01$), 1,45 ($p_1 < 0,001$) и 1,76 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно; коэффициента распределения СМ_{пл}/СМ_{эп} в 1,2 ($p_1 < 0,01$), 1,25 ($p_1 < 0,001$) и 1,27 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; ОП_{эп} в 1,27 ($p_1 < 0,01$), 1,45 ($p_1 < 0,001$) и 1,5 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно; ИТ_{эп} в 1,2 ($p_1 < 0,01$), 2,17 ($p_1 < 0,001$) и 1,69 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно, а также СЕЭ в 1,35 ($p_1 < 0,01$), 1,54 ($p_1 < 0,001$) и 1,4 раза ($p_1 < 0,001$) соответственно (см. таблицу, №2).

Таким образом, изменения со стороны показателей ЭИ на фоне проведенного лечения свидетельствуют о большем снижении их в IV и V группах животных с ГА после инфузии препаратов «Реосорбилакт» и особенно после применения «Реоманнисола», что, по-видимому, связано с участием входящих в него компонентов в репаративных процессах на клеточном и тканевом уровнях [31, с. 333–348; 48, с. 86–96].

Обобщая полученные результаты проведенного исследования, направленного на комплексное изучение основных патогенетических механизмов формирования патологических процессов, имеющих важное место в развитии гемолитической анемии, можно выделить нарушения наблюдающиеся в красных клетках крови и косного мозга. При этом важно отметить, что механизм разрушения эритроцитов при гемолитической анемии является крайне сложным, в котором задействовано множество патологических процессов развивающиеся в системах ПОЛ/АОС, обмене железа, билирубина и ЭИ, что непосредственно отражается на морфологической структуре печени и селезенки.

Вместе с этим, оценка эффективности проводимой терапии позволила выделить высокое положительное действие нового отечественного кровезаменителя «Реоманнисол», проявлявшееся в максимальной коррекции патологических сдвигов в показателях изученных биохимических процессов и структурных компонентах печени и селезенки. Выраженный эффект препарата обусловлен наличием в его составе сукцината натрия и маннитола, являющихся важными метаболическими компонентами, проявляющие

антигипоксическое, антиоксидантное, эритропоэтическое и дезинтоксикационное действие. Следовательно, применение препарата «Реоманнисол» может способствовать улучшению общего состояния и повышения качества жизни больных с гемолитической анемией.

Таблица 2

Состояние показателей эндогенной интоксикации в исследуемых группах при гемолитической анемии (интоксикации фенолгидразином) у крыс после введения после введения 0,9% физиологического раствора, Реосорбилакта и Реоманнисола на 5-е сутки, (M±m)

Показатели	Группы животных				
	I гр (n=10)	II гр (n=8)	III гр (n=8)	IV гр (n=7)	V гр (n=7)
СМ _{пл} , усл.ед.	10,6±0,76	19,89±0,85 ***	12,94±0,62 *^^^	11,47±0,44 ^^^	10,68±0,45 ^^^
ОП _{пл} , Г/Л	0,7±0,04	1,30±0,08 ***	0,83±0,05 *^^^	0,76±0,03 ^^^	0,712±0,03 ^^^
ИТ _{пл}	7,43±0,57	25,86±1,35 ***	10,74±0,55 ***^^^	8,72±0,71 ^^^	7,60±0,33 ^^^
ИИ	20,48±1,19	54,87±3,41 ***	28,60±1,48 ***^^^	24,32±1,54 ^^^	20,78±1,3 *^^^
СМ _{эр} , усл.ед.	13,9±1,18	20,43±0,92 ***	16,09±0,69 ^^	15,6±1,5 ^^	14,01±0,54 ^^^
ОП _{эр} , Г/Л	0,94±0,06	1,42±0,07 ***	1,11±0,05 *^^	1,00±0,04 ^^^	0,941±0,04 ^^^
ИТ _{эр}	13,06±0,76	29,01±1,77 ***	17,86±1,87 ***^^^	15,6±1,23 ^^^	13,18±0,84 **^^^
СЕЭ, %	20,61±1,10	24,69±1,28 ***	24,01±0,94 ^^^	22,64±0,46 ^^^	20,55±0,87 ^^^

Примечание: * – достоверность (p<0,05) при сравнении с интактными животными (I группа); ^ – то же (p<0,05) при сравнении с гемолитической анемией без лечения (II группа); & – то же (p<0,05) при сравнении результатов с группой после инфузии физиологического (0,9%) раствора натрия хлорида; о – то же (p<0,05) при сравнении результатов с группой после инфузии препарата «Реосорбилакт».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведённых исследований по диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам на тему: «**Применение нового кровезаменителя «реоманнисола» при гемолитической анемии**» сформулированы следующие выводы:

1. При гемолитической анемии в экспериментальных условиях максимальные изменения показателей крови и кроветворной ткани

установлены на пятые сутки. Выявленные нарушения в системе антиоксидантных ферментов, вероятно, обусловлены резкой активацией свободно-радикальных процессов, вызванных массивным гемолизом эритроцитов.

2. Со стороны паренхимы печени и селезенки у крыс с гемолитической анемией отмечается развитие дисциркуляторных и дистрофических изменений, наиболее выраженные на пятые сутки эксперимента.

3. Реоманнисол по сравнению с реосорбилактом оказывает более эффективное корригирующее влияние на активность антиоксидантных ферментов, что видимо, обусловлено синергизмом свойств маннитола и сукцината повышающий степень антиоксидантных свойств. Сочетание антиоксидантов является полифункциональным ингибитором свободнорадикального перекисного окисления липидов и является его составным компонентом, таким образом, стабилизация свободно радикальных процессов приводит к повышению резистентностью мембран эритроцитов и сокращению их гемолиза.

4. Ограничение эффективности процессов перекисного окисления липидов биологических мембран клеток обуславливает повышение их резистентности к повреждающим действиям. Именно этот фактор служит причиной более эффективной нормализации дисциркуляторных и дистрофических изменений в исследованных органах под действием реоманнисола.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

FAZILOVA SHARIFA MIRKHAMIDOVNA

**THE USE OF A NEW BLOOD SUBSTITUTE «REOMANNISOL» IN
HEMOLYTIC ANEMIA**

14.00.24 – Normal and pathological physiology

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

TASHKENT – 2020

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.3.PhD/Tib280.

The dissertation has been prepared at Tashkent medical academy.

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

Scientific leader: **Karimov Hamid Yakubovich**
Doctor of Medical Science, professor

Official opponents: **Saidov Alonur Bahtinurovich**
Doctor of Medical Sciences
Yuldashev Nosir Muhamedjanovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Lead organization: **Samarkand State medical institute**

The defence will take place on «_____» _____ 2020 at _____ at the meeting of Scientific Council No DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru). Tashkent Medical Academy, Conference hall of the 1-st educational building.

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (is registered under No.____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. 2nd educational building «B» corpus, 1st floor, 7th room Phone/fax: (+99871) 150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2020 y.
(mailing report No.: _____ on «_____» _____ 2020 y.)

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, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research was to evaluate the effect of local blood-replacing rheomannisol on specific metabolic, functional, and structural parameters of the body's vital activity in the development of experimental hemolytic anemia dynamics caused by phenylhydrazine.

The object of the research was white rats ($n = 120$) in vivarium conditions of the Tashkent Medical Academy.

The scientific novelty of the research consists of:

Based on the experimental model of hemolytic anemia in rats, hematological parameters of blood and myelogram, morphology of liver and spleen structural components, iron and bilirubin metabolism, antioxidant system, lipid peroxide oxide and endogenous intoxication obtained by single injection of phenylhydrozine (50 mg/kg) into the abdominal cavity complex assessment was carried out, as well as their pathogenetic role in the formation of hemolytic anemia;

a correlation between a decrease in the number of erythrocytes in the blood and an increase in iron metabolism (OJSS- $r=0,61$; with ferritin $r=0,46$) and total bilirubin ($r=0,48$), with a decrease in AOS activity (catalase- $r=0,45$; GR- $r=0,57$; GPO- $r=0,54$ and SOD $r=0,34$) and with an increase in POL (MDA- $r=0,62$; diene conjugates- $r=0,55$ and POL/AOS coefficient- $r=-0,38$), as well as with an increase in EI (SMpl- $r=0,52$; concentration OPpl concentration $r=0,92$; iOPer $r=0,92$), which indicates their interaction in the formation of hemolytic anemia emphasizes dependence;

the role of identified disorders in the pathogenesis of experimental hemolytic anemia (general blood test, myelogram, indicators of iron metabolism and endogenous intoxication) in the formation of hemolytic processes;

the results obtained are of a fundamental nature and allow to expand the understanding of the mechanisms of pathogenetic formation of hemolytic anemia;

based on a complex dynamic assessment of blood and myelogram hematological parameters in experimental hemolytic anemia, morphology of structural components of the liver and spleen, iron and bilirubin metabolism, antioxidant system, lipid peroxide and endogenous intoxication, the use of a new local blood substitute Reomanol in the treatment of hemolytic anemia efficiency is determined.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained in the study of pathogenetic mechanisms of development and methods of correction of hemolytic anemia:

approved methodological recommendations «A method for modeling hemolytic anemia» (conclusion No.8n-d/257 of the Ministry of Health dated November 5, 2019). These guidelines provide an opportunity to prevent and improve the effectiveness of treatment of hemolytic anemia.

The obtained results of the study on the experimental study of the mechanisms of the development of hemolytic anemia and the increase in the effectiveness of its treatment were introduced into public health practice, including in the clinic of the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, (conclusion No. 8n-z/111 of the Ministry of Health dated September 14, 2020). The introduction of the main results of the study on the use of a new domestic blood substitute «Reomannisol», which normalizes the level of hemoglobin and erythrocytes based on the restoration of iron metabolism and endogenous intoxication, helps to reduce the number of diseases and improve the quality of life of patients with hemolytic anemia.

The volume and structure of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, 4 chapters, introduction, conclusion, list of references. The volume of the dissertation was 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Фазилова Ш.М. Гемолитические анемии // Журнал: Медицина и спорт. – Тошкент. 2018, № 4. – С.77-79. (14.00.16; № 23).
2. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я., Алимов Т.А. Изучение влияния нового отечественного препарата Реоманнисол на показатели обмена железа при гемолитической анемии в эксперименте // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2018, № 6. – С.115-118 (14.00.16; № 8).
3. Фазилова Ш.М. Каримов Х.Я. Маткаримова Д.С. Собирова Ш.Г. Сравнительная оценка эффективности методов лечения при фенилгидразин-индуцированной гемолитической анемии у крыс // Журнал Клиническая и теоретическая медицина. Тошкент. 2020. №2. 145-150. (14.00.16; №24).
4. Fazilova Sh.M., Karimov H.Ya. Infusion therapy of experimental hemolytic anemia with a new domestic drug Internationall // Journal of Pharmaceutical Research Индия SKOPUS 2019. Vol 11, Issul 3 – С. 1293-1299.
5. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я., Маткаримова Д.С., Юсупова М.Т. Influencing of new rehabilitation «Reomannisol» on lipid peroxidation and antiaxidat system in experimental hemolytic anemia // International Journal of Psyhosocial Rehabilitation // Лондон. Vol 24 – С. 8929-8936.

II қисм (II часть; II part)

6. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я. The efficiency of the application of the new preparation «Reomannisol» in hemolytic anemia in experiment // «Euroasia Science» XVII. Международная научно-практическая конференция. Москва 2018, № 1. – С.43-44.
7. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я., Алимов Т.А. Применение нового отечественного препарата при инфузионной терапии гемолитической анемии // Журнал: Медицина и спорт. – Тошкент, 2018, № 4. – С.43-44.
8. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я. Изучения состояния показателей эндогенной интоксикации при экспериментальной гемолитической анемии // Журнал Вестник гематологии Россия. 2019, № 3. – С.27.
9. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. Сравнительная оценка влияния препарата «Реоманнисол» на показатели периферической крови при гемолитической анемии в эксперименте // Журнал Вестник гематологии. Россия, 2019, № 3 – С.66-67.
10. Фазилова Ш.М., Каримов Х.Я. Способ моделирования гемолитической анемии // Методические рекомендации, Ташкент, 2018. 28 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилди. (5 октябр 2020 йил).

Босишга рухсат этилди: 23.10.2020 йил.
Бичими 60x84^{1/16}, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 20. Буюртма: № 110.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди