

**РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

МИРЗАКУЛОВ АКМАЛ ГАФУРЖАНОВИЧ

**ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ДАВОЛАШДА
ЎСТИРИЛГАН ГЕПАТОЦИТЛАРНИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИНИ
ҚЎЛЛАШ ПАТОГЕНЕЗИ ВА ИМКОНияТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.40 – Шошилинч тиббиёт

**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)

Мирзакулов Акмал Гафуржанович

Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган
гепатоцитларни трансплантациясини қўллаш патогенези ва
имкониятларини ўрганиш 3

Мирзакулов Акмал Гафуржанович

Изучение патогенеза и возможности применения
трансплантации культивированных гепатоцитов
в лечении острой печеночной недостаточности 27

Mirzakulov Akmal Gafurjanovich

Study of pathogenesis and possibilities of using
cultured hepatocytes transplantation in the
treatment of acute liver failure..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 54

**РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

РЕСПУБЛИКА ШОШИЛИНЧ ТИББИЙ ЁРДАМ ИЛМИЙ МАРКАЗИ

МИРЗАКУЛОВ АКМАЛ ГАФУРЖАНОВИЧ

**ЎТКИР ЖИГАР ЕТИШМОВЧИЛИГИНИ ДАВОЛАШДА
ЎСТИРИЛГАН ГЕПАТОЦИТЛАРНИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯСИНИ
ҚЎЛЛАШ ПАТОГЕНЕЗИ ВА ИМКОНияТЛАРИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.40 – Шошилинч тиббиёт

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib596 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.emerge-centre.uz) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хаджибаев Фарход Абдухакимович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Арипова Назира Ўктамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 рақамли илмий кенгашининг 2021 йил « 8 » январ соат 12⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100115 Тошкент, Кичик халқа йўли кўчаси 2-уй. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05, e-mail: uzmedicine@mail.ru).

Диссертация билан Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100115, Тошкент ш., Кичик халқа йўли кўчаси, 2. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05.

Диссертация автореферати 2020 йил « 25 » декабр куни тарқатилди.
(2020 йил « 25 » декабр даги 05 рақамли рестр баённомаси).



А.М. Хаджибаев

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

Д.А. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Б.К. Алтыев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қўшидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, гепатология соҳасида эришилган ютуқларга қарамай ўткир жигар етишмовчилиги (ЎЖЕ) бўлган беморларни даволаш муаммоси ҳозирги куннинг долзарб вазифаси бўлиб қолмоқда. Бу, биринчи навбатда, энг оғир жигар шикастланиши қисқа вақт ичида ўткир жигар етишмовчилигининг ривожланиши билан мураккабланиши билан боғлиқ. «...Вазият янада ривожланган мамлакатлар аҳолиси орасида ҳар йили сурункали жигар касалликлари билан касалланган 3 000 000 беморнинг тахминан 26 000 нафари жигар етишмовчилиги ва циррозидан вафот этиши билан оғирлашади. ЎЖЕ энг қисқа вақт ичида терминал ҳолатини ривожланиши билан тезлаштирилган йўналиш билан тавсифланади. Ўлим даражаси юқори бўлиб қолмоқда ва 65-85% ни ташкил қилади..."¹. Ушбу тоифадаги беморлар учун радикал терапиянинг ягона усули бу жигар трансплантациясидир. Сўнгги ўн йилликда янги йўналишни ривожлантириш - ҳужайра ва тўқима трансплантацияси ва уни оғир шикастланишларида, одамнинг турли патологик ҳолатларида метаболик касалликларда қўллаш - устувор аҳамият касб этди. Ҳужайра трансплантациясининг ривожланишида донор органлар етишмовчилигининг ошиши ва трансплантация харажатларининг юқори бўлиши, асоратлар хавфи, ҳаётий органларнинг сурункали касалликларидан ногиронлик ва ўлимнинг юқори даражасини камайтиришга ёрдам берди. Ҳужайра терапияси ёрдамида зарарланган органлардаги етишмаётган ихтисослашган ҳужайралар клонларини алмаштириш, ишлайдиган ҳужайралар ҳавзасини кўпайтириш ва зарарланган органнинг қолган ҳужайраларида ўзларининг янгиланиш ва кўпайиш захирасини фаоллаштириш мумкин бўлди.

Бутун дунёда ЎЖЕ беморларда эрта ташхис қўйиш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш бўйича бир қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳужайра трансплантацияси орган трансплантациясига қараганда бир қатор афзалликларга эга, чунки бу усул хавфсизроқ бўлиб, беморларнинг кўп сонига тиббий ёрдам кўрсатишга имкон беради, заиф иммуносупрессив дори-дармонлардан бутунлай воз кечади ёки улардан фойдаланади, шунингдек, арзонроқ нархга эга."...Ўткир жигар етишмовчилиги ривожланишининг патофизиологик механизмлари ва уни даволаш натижалари тўғрисида шу кунгача мавжуд бўлган маълумотлар ушбу патологияни даволашнинг анъанавий тактикасини қайта кўриб чиқиш зарурлигини тақозо этади ..." ².

Афсуски, ЎЖЕ консерватив терапияси сифатида гемодиализ, плазма ультрафилтрацияси ва гемосорбциядан фойдаланиш ўлимни сезиларли даражада камайтирмайди. Жигар трансплантацияси жигар

¹Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности. Клиническая физиология кровообращения, 13 (2), 2016. С.75-84

²Sundaram V., Shaikh O.S. Acute liver failure: current practice and recent advances // Gastroenterol. - Clin. North Am. - 2011. - Vol. 40, N3. - P. 523-539

етишмовчилигининг сўнгги босқичида ягона самарали даволаш усули бўлиб қолади. Бироқ, ҳар йили кўплаб беморлар операцияни кутмасдан вафот этишади, чунки донор органларнинг етишмаслиги ушбу даволаш усулида асосий чекловчи омил бўлиб қолмоқда. Шу нуқтаи назардан, гепатоцитлар трансплантацияси тобора кўпроқ жигар трансплантациясига ягона алтернатив сифатида қаралмоқда ёки иммунологи танқислиги ривожланмайдиган жигар трансплантациясини қидириш вақтини узайтириш учун ишлатилади. Ксено ва аллогенли гепатоцитларнинг трансплантацияси, шунингдек гепатоцитлар билан устунларнинг экстракорпорал алоқаси ўткир жигар етишмовчилигини даволашнинг истиқболли усуллари ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси ҳукумати мамлакат тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартларига мослаштириш, турли хил шошилиш касалликларга чалинган аҳолининг турли қатламларига шошилиш тиббий ёрдам кўрсатиш бўйича бир қатор вазифаларни белгилаб берди. Қуйидаги вазифалар устувор вазифалар сифатида белгиланган: "... мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлигини, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизматларини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш..."¹³. Ушбу мақсадларга эришиш учун ўткир жигар етишмовчилигида ўлим кўрсаткичларини камайтириш керак. Ушбу муаммоларни ҳал қилишда истиқболли ҳужайра технологияларини жорий этиш муҳим рол ўйнайди. Ушбу диссертация тадқиқотлари, маълум даражада, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги "Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида" ги УП-4947-сонли фармонлари, 2017 йил 16 мартдаги УП-4985-сонли "Кейинчалик такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида" ги Фармонлари билан тасдиқланган вазифаларни бажаришга хизмат қилмоқда. шошилиш тиббий ёрдам ", Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли"2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида"ги қарори, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатлар.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Чоп этилган адабиётлардаги маълумотлар шуни исботлайдики, ҳозиргача эмбрионал жигар ҳужайралари трансплантацияси таъсирида йўқолган жигар функцияларини тиклашнинг ўзига хос жараёнлари етарлича ўрганилмаган (Riehle K.J., 2013, ShikanaiM.,

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 07.12.2018 даги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ПФ-5590 сонли Фармони

2015). 8-12 хафталик ҳомиладорлик давридаги эмбрионал жигарда дифференциалланган гепатоцитларнинг 1-2% дан кўп бўлмаганлиги ва хужайраларнинг асосий қисми гемопоетик қаторнинг илдиз ва бласт хужайралари бўлганлиги сабабли, эмбрионал жигар хужайралари трансплантациясининг ижобий таъсири индукцион механизми билан боғлиқ деб тахмин қилиш мумкин. Зарарланган жигарда тикланиш жараёнларини амалга оширишга ҳисса қўшадиган ушбу хужайралар томонидан тартибга солувчи пептидлар ва ўсишни рағбатлантирувчи омилларни ишлаб чиқариш билан боғлиқ.

Эмбрионал хужайралар зарарланганда жигар янгилини тезлаштирадиган бошқа механизмлар ҳозирда фаол ўрганилмоқда. Шундай қилиб, эмбрионал хужайраларнинг жигарда регенератив жараёнларга таъсирининг роли ва механизмларини аниқлаш хужайра трансплантациясининг таъсирини тушунишнинг калитидир.

Юқорида айтиб ўтилганларни инобатга олган ҳолда, ушбу ишда ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари (ЭГ) таъсирини жигарнинг ўткир шикастланиши билан реципиентларга трансплантация қилиш пайтида таъсирини ҳар томонлама баҳолаш режалаштирилган. Тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ЭГ қуйидаги турлари (одамлар, каламушлар, сичқонлар) ишлатилган. Олинган натижалар жигарни ўткир шикастланган беморларни даволаш клиник ўстирилган ЭГ трансплантациясини жорий этишга ёрдам беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаларининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика шошилич тиббий ёрдам илмий марказида ФДСС12-5 рақамли "Тажрибада жигар етишмовчилигининг фетал гепатоцитлари билан даволашнинг этиопатогенетик концепцияси" (2012-2015) фундаментал грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади иммунопатогенезни ўрганиш ва тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини трансплантацияси бўйича комплекс терапияни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

сичқонлар, каламушлар ва одамларда ЭГ ишлаб чиқаришни ривожлантириш. Жарроҳлик ва токсик генезли ўткир жигар етишмовчилиги модели бўйича клиник ва биокимёвий кўрсаткичлар динамикасини таҳлил қилиш;

ўстирилган эмбрионал гепатоцитларининг циркуляр иммунитет комплекслари ва нейтрофиллар фагоцитик фаоллиги даражасига таъсирини ўрганиш, ЎЖЕ билан касалланган ҳайвонларда иммунопатогенезни баҳолаш;

ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари таъсирида жигарда тикланиш жараёнларини бошқаришда яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ролини тавсифлаш;

аллогеник ва ксеногеник ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини трансплантация қилиш пайтида жигарда морфологик ўзгаришларнинг

динамикасини шикастланиш ва янгилиниш ҳолатларида ўткир жигар етишмовчилиги моделларида ўрганиш;

ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари трансплантациясини ва Эрбисол препаратини ўткир жигар етишмовчилигини даволашда экспериментда комплекс қўллаш самарадорлигини ишлаб чиқиш ва баҳолаш;

жигар шикастланишини функционал, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш ва экспериментда ўткир жигар етишмовчилигини баҳолаш дастурини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти экспериментал ҳайвонлар (каламушлар, сичқонлар) бўлиб, уларда ўткир жигар етишмовчилигини яратиш ва кейинчалик ўстирилган эмбрионал гепатоцитларининг алло- ва ксенотрансплантацияси билан даволаш бўлган. Тадқиқотлар Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази (РШТЁИМ) экспериментал бўлимида амалга оширилди.

Тадқиқот предмети ҳайвонларда ўткир жигар етишмовчилигининг моделини яратибкейинчалик ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари ёрдамида даволашнинг клиник-биокимёвий, экспериментал-морфологик ва иммунологик тадқиқотлар натижалари бўлган.

Тадқиқот усуллари. Илмий иш бажарилиши жараёнида ЭГ етиштиришнинг ҳужайра технологиялари, биокимёвий, иммунологик, экспериментал, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

комплекс тадқиқотлар натижаларига кўра тажрибада аллогеник ва ксеногеник ўстирилган эмбрионал гепатоцитлардан жигарнинг ўткир етишмовчилигини даволашда фойдаланиш самарадорлиги исботланган;

тажрибада турли хил келиб чиқадиган ўткир жигар етишмовчилигининг ривожланишида иммунопатогенез механизмлари, иммун, биокимёвий ва морфологик жараёнларнинг бузилишларини шакллантириш ва намоён бўлиши кўрсатилган;

илк маротаба ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини ўткир жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларга трансплантация пайтида нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги ва антитаначаларни ишлаб чиқариш жараёнининг сезиларли даражада кўпайиши, циркуляр иммунитет комплекслари ва яллиғланиш цитокинлар даражасининг пасайиши аниқланган;

илк маротаба ўткир жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларда ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари ва Эрбисолни биргаликда қўллашнинг аниқ детоксикацияси ва иммунокорректив таъсири аниқланган;

илк маротаба ўткир жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларнинг ҳолатини тажрибада, даволаш чора-тадбирлар таъсирига қараб, башорат қилишни ҳисоблаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўткир жигар етишмовчилигини даволаш учун сичқонлар, каламушлар ва одамларнинг ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари турлари олинган;

эмбрионал гепатоцитларни етиштиришда комбинацияланган кимёвий + механик усули қўлланилган ва 95-98% гача ҳаётга яроқли ва юқори регенератив қобилиятга эга хужайралар олинган.

ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларга юбориш схемалари, дозалари ва йўллари ишлаб чиқилган;

тажрибадаўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган эмбрионал гепатоцитлартрансплантацияси ва Эрбисолни биргаликда қўлланиш имконияти асосланган;

ўткир жигар етишмовчилигини даволашда экспериментал ҳайвон ҳолатининг прогнозини ҳисоблаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган ва экспериментал лабораториялар амалиётига киритилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончилиги қўлланган замонавий экспериментал, морфологик ва статистик усуллар билан тасдиқланган. Олинган барча натижа ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт принципларига асосланади. Статистик ишлов бериш олинган натижаларнинг ишончилигини тасдиқлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари трансплантацияси таъсирини экспериментда комплекс биокимёвий, иммунологик ва морфологик ўрганишни ўтказиш даволашнинг янги усули - ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини трансплантациясини ўткир жигар етишмовчилиги бўлган беморларни даволашда назарий асос бўлиб хизмат қилади. Иммунопатогенез бўйича олинган маълумотлар асосида ўстирилган эмбрионал гепатоцитлари ва иммуногепатокорректорлар ёрдамида мураккаб терапия усуллари ишлаб чиқилди.

Асосан, гепатоцитлар трансплантацияси жигар бўлаги ёрдамчи трансплантациясига яқин ва ундан аралашининг техник соддалиги, материални тежамли сарфланиши ва криоконсератик хужайраларни ишлатиши билан ажралиб туради. Буни беморни ортотопик жигар трансплантациясига тайёрлашнинг ёрдамчи усули деб ҳисоблаш мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган гепатоцитларни трансплантациясини қўллаш патогенези ва имкониятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги дастури учун сертификат олинди: "Ўткир жигар етишмовчилиги бўлган экспериментал ҳайвон ҳолатининг прогнозини ҳисоблаш дастури" (№ DGU03948, 2016 й.). Таклиф этилган дастур тажрибада ўткир жигар етишмовчилигининг яратишга ва даволаш турларига қараб ҳайвонларнинг олдиндан бўладиган ҳолатини башорат қилиш имконини берган;

услугий қўлланма чиқарилди: "Эмбрионал гепатоцитларини олиш усули", Тошкент, 2016й. Таклиф қилинган услубий қўлланма юқори сифатли эмбрионал гепатоцитларини олиш имконини берган;

услугий қўлланма олинди: "Оғирлигига қараб ўткир жигар етишмовчилигини моделлаштириш усули", Тошкент, 2020 й. Таклиф қилинган услубий қўлланма тадқиқотда ўткир жигар етишмовчилигини ўстирилган эмбрионал гепатоцитлар ёрдамида даволаш прогнозини башорат қилиш имконини берган;

"тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини даволашда эмбрионал гепатоцитларини трансплантацияси" монографиясини нашр этилди, Тошкент, 2018 й. Чоп этилган монография ўткир жигар етишмовчилигини эмбрионал гепатоцитларини трансплантацияси ёрдамида даволаш ҳақида чуқур таҳлилни қилиш имконини яратган.

Тадқиқот натижалари Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот лабораториясининг биологик ва иммунологик, фармако-токсикологик тадқиқотлар бўлимлари, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Гематология ва қон қуйиш илмий тадқиқот институти молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари кафедраси амалиёти ва фаолиятига киритилди (хулоса 08.10.2020 йилдаги 8н-д / 163-сонли хат).

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши қисқа вақт ичида тажрибада ўткир жигар етишмовчилигининг яратишга ва унинг оғирлигига, таъсир омилига ва даволашнинг турли усулларига, шу жумладан эмбрионал гепатоцитларининг трансплантациясидан фойдаланишга қараб натижаларини башорат қилишга имкон берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 29та илмий иш чоп этилган, шу жумладан 17та мақола, улардан 13таси Республика ва 4 таси хорижий журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси ОАК докторлик диссертацияларининг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этган илмий нашрларида чоп этилган. Шу жумладан 1та монография, 1та услубий қўлланма ва 1та услубий тавсиялар нашр этилган, 1та DGU 03948 (02.08.2016) Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги дастури учун сертификат олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш қисми, бешта асосий боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 137 бетдан ташкил топган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида амалга оширилган илмий ишнинг долзарблиги ва зарурлиги, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган, илмий ишнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва

технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, амалиётга тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилишига доир маълумотлар келтирилган.

Биринчи боб "**Ўткир жигар етишмовчилигининг долзарб ҳолати**" этиопатогенез, иммуногенез, биокимёвий ва иммунологик диагностика усуллари, шунингдек, жигар етишмовчилиги бўлган беморларни даволашнинг замонавий жиҳатларига бағишланган. Ушбу соҳадаги ютуқларни тавсифлаш жараёнида ушбу ҳолатни даволашнинг мавжуд муаммоларига эътибор қаратилади. Шу муносабат билан, ЎЖЕни тузатиш муаммосини ҳал қилишнинг янги йўналиши - ўстирилган гепатоцитларни трансплантацияси кўрсатилган. Ушбу соҳада турли хил генезларнинг ўткир жигар етишмовчилигини даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича янада чуқурроқ тадқиқотлар ўтказиш зарурлиги асосланди.

"**Тадқиқот материал ва усуллари**" иккинчи бобида экспериментал материалнинг хусусиятлари (сичқонлар ва каламушлар) тавсифланади, уларнинг баъзиларида гепатотроп токсин CCl_4 нинг интраперитонеал инъекциясидан фойдаланган ҳолда ЎЖЕнинг гепатотоксик модели яратилган (токсиннинг ўлчов нисбати билан тана вазнига 200 мг/100 г дозада). - 1: 1). Экспериментал материалнинг яна бир қисми гепатэктомиyani амалга ошириш орқали ЎЖЕнинг жарроҳлик модели яратилди.

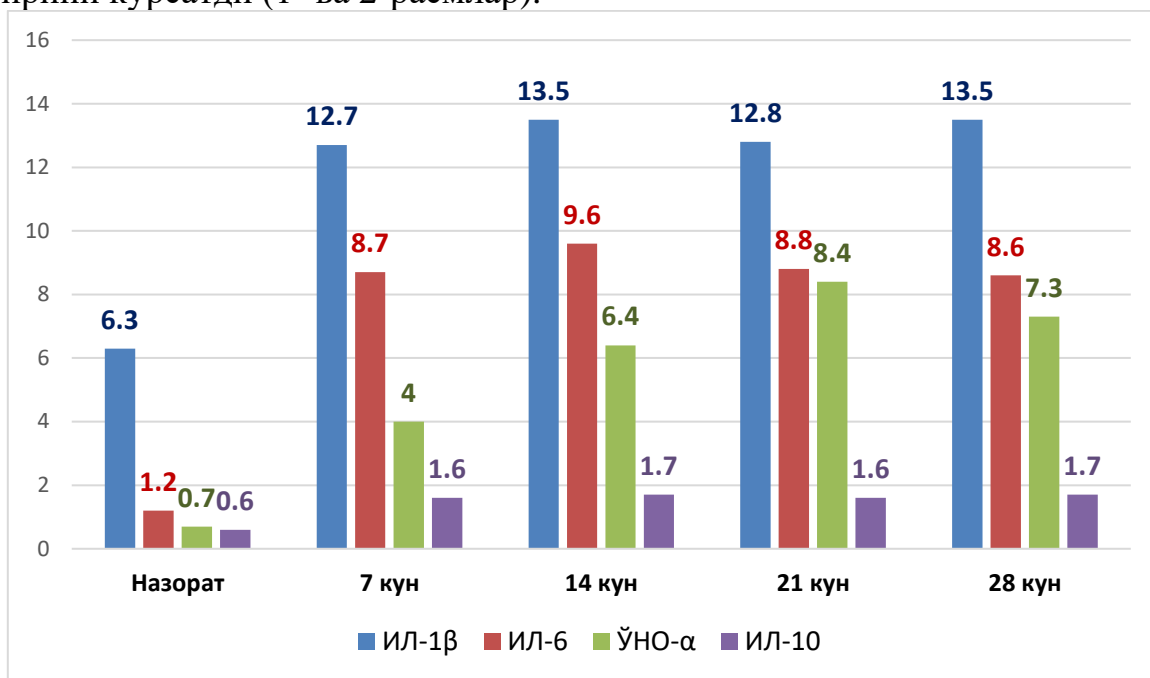
Донор хужайраларининг манбаи 8-11 ва 16-20 ҳафталик ҳомиладорлик даврида тиббий сабабларга кўра ҳомиладорликни сунъий равишда тугатган аёллардан олинган эмбрионлар ва ҳаётга яроқсиз инсон ҳомидалари жигари эди. Шу билан бирга, эмбрионал гепатоцитларини (ЭГ) олиш ва етиштириш усули, шунингдек уларнинг ҳаётийлигини баҳолаш батафсил тавсифланган. Эмбрионал гепатоцитларини олишнинг ўзига хос усулининг афзалликлари қайд этилган.

Диссертация ишида биокимёвий, иммунологик, морфологик, экспериментал тадқиқот усуллари ҳамда биотиббӣёт статистика усуллари ишлатилган.

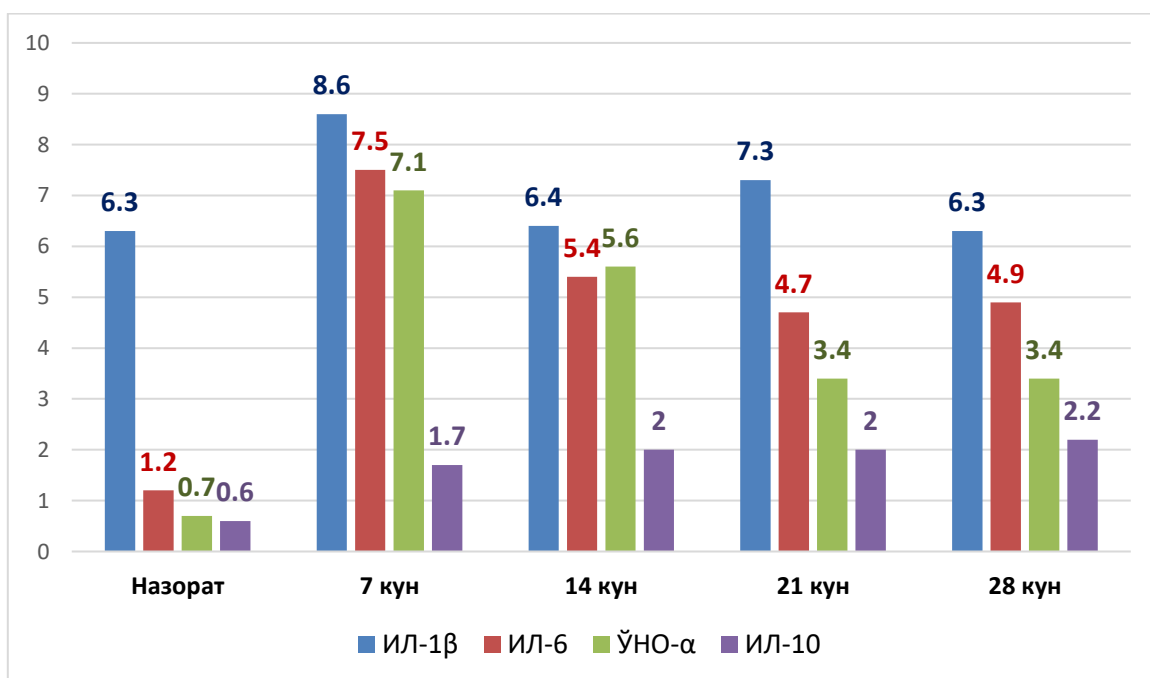
Диссертациясининг учинчи бобида "**Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда ўстирилган эмбрионал гепатоцитларини трансплантацияси**" ўстирилган аллогеник ва ксеноген гепатоцитлар трансплантациясининг каламушларда биокимёвий, иммунологик ва морфологик кўрсаткичларга таъсири токсик ва жарроҳлик генезли ўткир жигар етишмовчилигининг экспериментал моделига эга.

Шу билан бирга, ўстирилган гепатоцитларнинг экспериментал ҳайвонларда жигар етишмовчилигининг ривожланишига фойдали таъсири белгиланди, бу жигарнинг функционал ҳолатини тавсифловчи биокимёвий параметрларнинг (билирубин, АСТ, АЛТ, ишқорий фосфатаза, умумий оқсил, мочевино ва креатинин) яхшиланиши билан ифодаланган.

Иммунопатогенезни ўрганиш учун 7-кун нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги (НФФ), циркуляр иммунитет комплекслари (ЦИК), яллиғланиш (ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ЎНО- α) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар даражаси бўйича тадқиқотлар ўтказилди. ЭГ трансплантациясидан кейинги 14 ва 21 ва 28 кун. Шу билан бирга, НФФ ва ИЛ-10 нинг сезиларли ўсиши, ЦИК, ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ЎНО- α даражаларининг дастлабки маълумотларга нисбатан пасайиши аниқланди, бу ўстирилган гепатоцитларнинг ижобий таъсирини кўрсатди (1- ва 2-расмлар).



1-расм. 7, 14, 21 ва 28 кунларда ЎЖЕ билан каламушларда цитокинларнинг динамикаси



2- расм. 7, 14, 21 ва 28 кунларда ЎЖЕ+ЭГ билан каламушларда цитокинларнинг динамикаси

Шуни таъкидлаш керакки, экспериментал ўткир жигаретишмовчилигида қон зардобидаги цитокинларни аниқлаш яллиғланишва яллиғланишга қарши цитокинларнинг мувозанатлилигини уларнинг назорат даражасига нисбатан сезиларли, аммо бир хил эмаслиги асосида аниқланди. Сичқонлар ва одамлардан ҳайвонларга ЭГни экспериментал ЎЖЕ билан бир мартабалик трансплантация қилиш яллиғланиш цитокинлар даражасининг пасайишига ёрдам беради. ИЛ-1β, ИЛ-6, ЎНО-а ва ЎЖЕнинг иммунопатогенези асосида яллиғланишга қарши ИЛ-10 даражасининг ошишига ёрдам беради. Ўткир жигар етишмовчилигида токсик ва жарроҳлик генезининг цитокинлар даражасига таъсирини қиёсий ўрганиш натижасида улар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади. Сичқон ва одам ЭГ трансплантациясининг ЎЖЕдаги цитокинлар даражасига таъсирини қиёсий таҳлил қилиш уларнинг ўхшаш таъсирини кўрсатди.

Яллиғланишга қарши цитокинлар ИЛ-1β, ИЛ-6, ЎНО-а нинг жигар шикастланишидаги ролини ва ИЛ-10нинг гепатопротектив хусусиятларини ҳисобга олиб, биз ушбу кўрсаткичларни (ИК) ЎЖЕ ва ЎЖЕ + ЭГ формулалари ёрдамида интеграл баҳолашни амалга оширдик:

$$ИК = \frac{ИЛ-1\beta + ИЛ-6 + \text{ЎНО-}\alpha}{ИЛ-10}$$

Олинган натижалардан кўриниб турибдики (1-жадвал), экспериментал ҳайвонларнинг иккала гуруҳида экспериментнинг 7-кунида ИК бир хил чегараларда аниқланди. 14-кунида ЭГ билан даволанган ЎЖЕ бўлган каламушларда ИК 1,6 марта, 21-куни - 2,7 марта, 28-куни - 2,6 баравар камайди.

1-жадвал.

ЎЖЕ + ЭГ цитокин индексларини интеграл баҳолаш

ИК	7 кун	14 кун	21 кун	28 кун
ЎЖЕ	5,7	6,4	7,3	6,2
ЎЖЕ + ЭГ	6,1	3,9	2,7	2,6

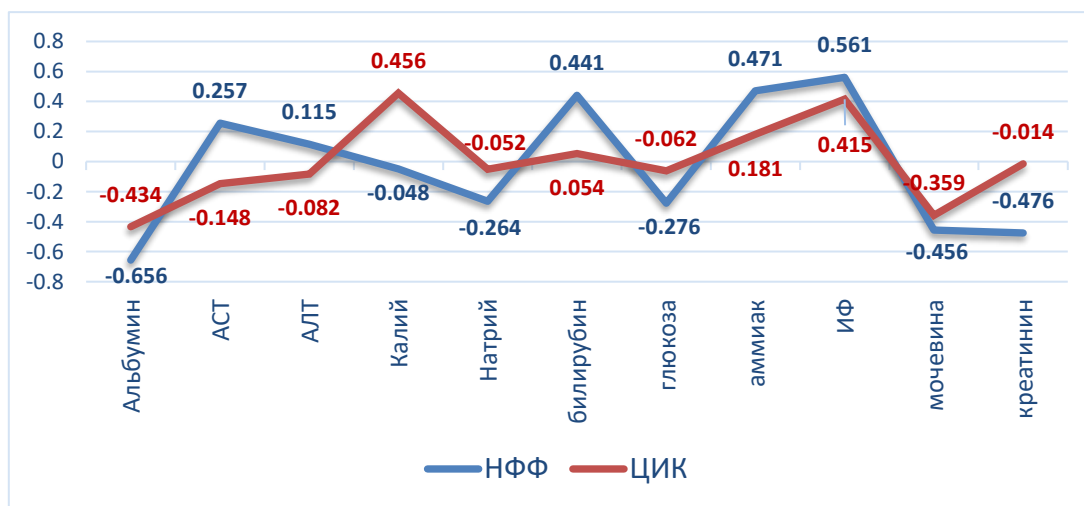
Ушбу маълумотлар нафақат тақдим этилган ИК нинг диагностик қийматини, балки унинг прогностик қийматини ҳам кўрсатади, чунки экспериментнинг 14-кунида ЎЖЕда ЭГ трансплантацияси натижаларини тахмин қилиш мумкин.

Тадқиқотларгақўра, уларнинг мақсади иммунограмма индексларининг умумий биокимёвий кўрсаткичларга ўзаро боғлиқлигини, уларни даволашдан олдин ва кейинги ўзгаришларнинг мунтазамлигини, улардан амалий фойдаланиш имкониятларини аниқлаш учун - метаболизм орқали иммунитет тизимининг ўзига хос бўғинларига таъсир қилиш имкониятини аниқлашдан иборат эди. Бундай муносабатларни аниқлаш жигар патологиясида иммунитет бузилишларининг патогенезини ва иммунокорректив терапия ва

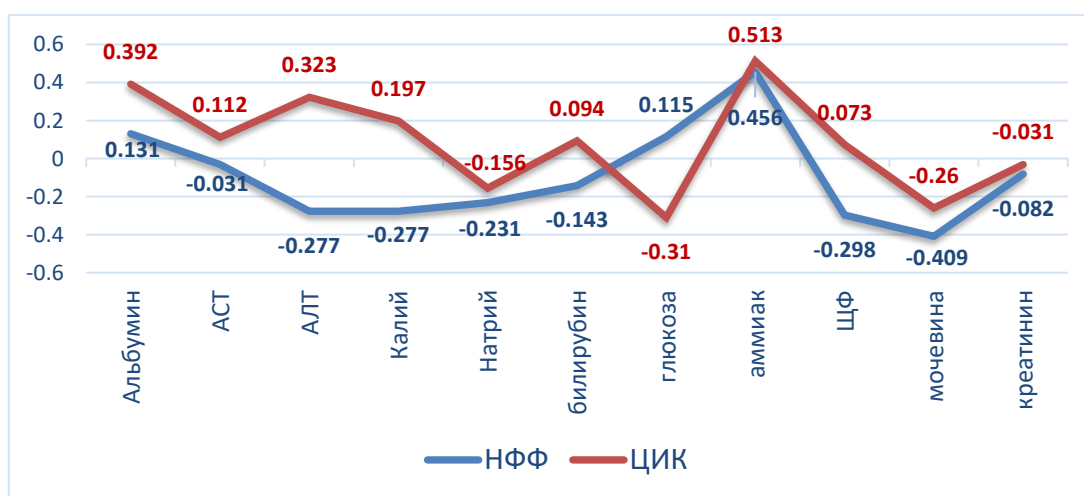
профилактика иммунокоррекциясига ёндашувларни сезиларли даражада тўлдиради ва қайта кўриб чиқади.

3-расмда биокимёвий ва иммунологик тестлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик кўрсатилган, (-) ва (+) белгилари сезиларли салбий ва ижобий корреляцияни билдиради ($p < 0,05$). Барча берилган қатор учун биокимёвий параметрлар ва иммунологик маълумотлар орасидаги r қийматлари -0.656 дан (қондаги албумин ва НФФ таркиби орасидаги r) 0.363 гача бўлган (қондаги ишқорий фосфатаза ИФ ва НФФ таркибидаги r).

ЎЖЕ билан каламушларда иккинчи босқичнинг биокимёвий ва иммунологик параметрларини корреляцион таҳлил қилиш ва аллогеник ЭГлар билан даволаш улар ўртасида барқарор, статистик жиҳатдан муҳим алоқалар мавжудлигини аниқлади ва иммунограмманинг индивидуал параметрларининг ўзгариши учун биокимёвий ўзгаришлар комбинациясида индивидуал фарқлар қайд этилди (4-расм).



3-расм. ЎЖЕ каламуш қонидаги биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар динамикаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик коэффициентлари.



4-расм. ЎЖЕ + ЭГ каламуш қонидаги биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар динамикаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик коэффициентлари.

ЎЖЕ нинг цитотоксик моделини ва унинг ЭГ ни даволашни қиёсий ўрганиш натижасида даволаниш жараёнида биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ишончли боғлиқлик кучайганлиги ва биокимёвий параметрларнинг иммунологик параметрларга энг муҳим таъсири АЛТ ва ИФда намоён бўлганлиги аниқланди.

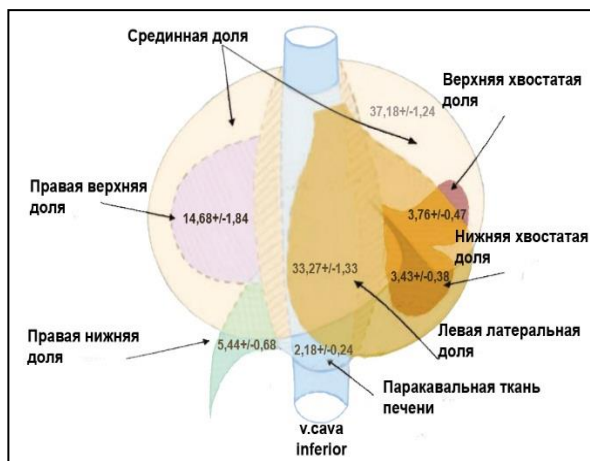
Тадқиқотларимизда биз эмбрион гепатоцитларини трансплантацияси пайтида ЎЖЕ билан ҳайвонларнинг лимфоид органлари хужайраларининг миқдорий таркибини ўрганиб чиқдик. 2-жадвалда гепатоцитларнинг марказий (тимус) ва периферик (талок, лимфа тугунлари) хужайралари умумий сонига таъсирини сичқонлардаги ЎЖЕ билан сичқонларда ССІ₄ юборилган динамик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

2-жадвал

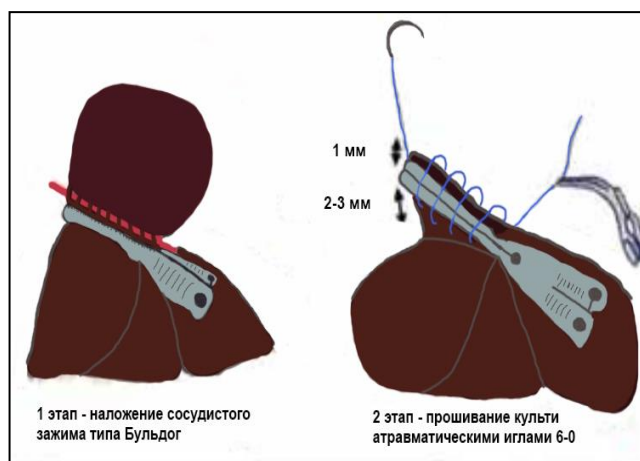
Гепатоцитларнинг ЎЖЕ билан сичқонларнинг иммунитет органларидаги хужайралар сонига таъсири (млн/ мл)

Соғ- ЛОМ	Тимус		Талок		Лимфа тугунлар	
		96±8,2 (n=20)		143,3±6,7 (n=19)		66,1±3,5 (n=20)
7 кун	Тимус (n=8)		Талок (n=8)		Лимфа тугунлар (n=8)	
	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ
	66,7±4,6 ^a	72,5±4,9	123,7±6,2 ^a	123±9,4	78±9,7	90,4±6,1 ^a
14 кун	Тимус (n=8)		Талок (n=8)		Лимфа тугунлар (n=8)	
	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ
	48,9±4,5 ^a	72,4±3,4 ^{аб}	97,9±6,5 ^a	118,5±5,9 ^{аб}	47,9±3,6 ^a	86,2±3,7 ^{аб}
21кун	Тимус (n=8)		Талок (n=8)		Лимфа тугунлар (n=8)	
	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ	ЎЖЕ	ЎЖЕ+ЭГ
	64,4±5,9 ^a	101,6±5,8 ^б	95,5±9,5 ^a	136,5±13,4 ^б	38,5±2 ^a	78,7±3,9 ^{аб}

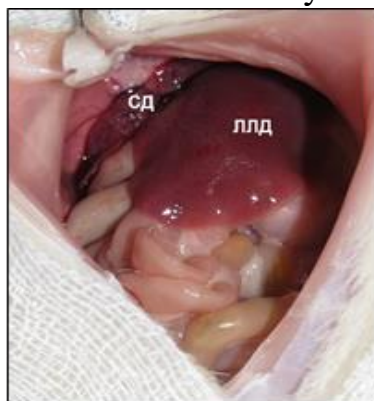
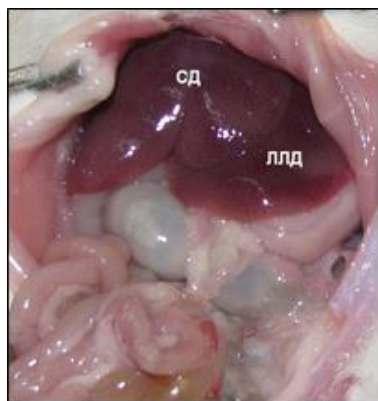
Изоҳ: а - соғлом ҳайвонларга нисбатан ишончлилик бирлиги, б - даволашсизгуруҳга нисбатан ишончлилик бирлиги



5-расм. Сичқон жигарининг бўлакчалар схематик тасвири



6-расм. “Булдог” -симон қон томир атраватик инструмент ёрдамида жигар бўлагини олиб ташлаш



7-расм. Сичқон жигарини резекция босқичлари. Чапдан ўнгга: гепатэктомиядан олдин, ҚГ ва СГдан кейин. ЎБ – ўрта бўлакча, ЧЛД – чап латерал бўлакча, ЎЮБ – ўнг юқори бўлакча, ЎПБ – ўнг пастки бўлакча

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 21-кунги гепатоцитлар таъсирида ЎЖЕ бўлган ҳайвонларда иммунитетнинг марказий (тимус) ва периферик (талоқ, лимфа тугунлари) ҳужайралари сонининг тўлиқ тикланиши содир бўлади.

Биз қисман ва субтотал гепатэктомиядан сўнг каламуш жигарининг репаратив регенерациясини ўргандик. Экспериментда ҳайвонларнинг икки гуруҳи ишлатилган. Жигарнинг 70 фоизини қисман гепатэктомия қилиш (ҚГ) биринчи гуруҳда ўтказилди ва субтотал гепатэктомия (СГ) бўлган ҳайвонлар, бу ерда органнинг резекция қилинган қисмининг улуши 90 фоизни ташкил этди (5-7-расм).

Регенератив жараёнларнинг фаоллиги митознинг частотаси, икки ядроли гепатоцитлар сонининг кўпайиши ва гиперхром ядролари бўлган катта эозин билан бўялган ҳужайралар пайдо бўлиши билан баҳоланди (3-жадвал).

Одатда, 11,2 %о гача бўлган жигар хужайраларида 2 та ядро бор эди; жигар хужайраларининг бу кўрсаткичдан юқори бўлган бинуклеацияси янгиланишнинг намоёиши сифатида қабул қилинди. Митотик кўрсаткич (МК)ўзгаришига ўхшаб, бинуклеар гепатоцитлар сони ҚГ ва СГ билан ўтказилган экспериментнинг дастлабки 48 соатида энг юқори кўрсаткичга эга бўлди (59,3 ва 19,6%о).

Морфологик маълумотларнинг бундай ўзгариши етилган гепатоцитларнинг регенератив фаоллиги ошганлигини ҳам кўрсатди. ҚГ билан каламушларнинг жигарида гипертрофияланган хужайралар пайдо бўлиши жигарнинг қолган қисмини унинг хужайра ичидаги янгиланишига таъсир этувчи таъсирини кўрсатади. Ушбу параметрнинг максимал қиймати тажриба бошлангандан 72 соат ўтгач қайд этилган ($58,8 \pm 0,21$ %о).

3-жадвал

СГ ва ҚГ дан кейин каламуш жигарида митотик фаоллик ва хужайра таркиби

Кузатув вақти, кунлари	Хайвонлар гуруҳлари	МК, %	Бинуклеар хужайралар сони (%о)	Гипертрофик хужайралар сони (%о)
0	Соғлом	0,18±0,002	11,2±0,95	14,6±2,4
3	ҚГ	2,86±0,63	59,3±2,34	39,5±1,24
	СГ	0,84±0,31	19,6±1,15	29,4±1,64
7	ҚГ	0,85±0,002	23,1±0,22	43,1±2,01
	СГ	0,67±0,001	18,3±0,24	22,5±1,04
14	ҚГ	0,55±0,003	26,2±0,12	58,8±2,21
	СГ	0,32±0,004	16,1±0,23	20,4±1,12
25	ҚГ	0,55±0,003	26,2±0,12	48,8±1,51
	СГ	0,32±0,004	16,1±0,23	20,4±1,12

4-жадвал.

Сичқон жигарининг экспериментал гуруҳларидаги регенератив қобилиятини баҳолаш (M±SD)

гуруҳлар	Тана оғирлиги, г (M±SD)	Жигар оғирлиги, г		Жигарнинг РК, соатлар (%)			
		Операция дан олдин (M±SD)	Резекциядан кейин (M±SD)	24	72	168	336
ҚГ	254±16,3	12,6±0,73	8,9±0,61	45,7±3,5	64,6±6,6*	74,8±13,4	88,1±6,4*
СГ	246±18,4	12,6±0,73	11,4±0,52	22,4±1,8	32,1±8,8	41,1±12,7	34,8±8,4

Изоҳ. * - жадвалда тадқиқот даврларида $p < 0,05$ тегишли СГ билан маълумотларга нисбатан

Органларнинг тикланишининг муҳим кўрсаткичи - унинг массасининг ўзгариши бўлиб, у жигар регенеративнинг массаси ва унинг регенератив кўрсаткичи (РК) билан баҳоланган. Операция қилинган каламушларда қайта тикланадиган жигар массаси операциядан 168 соат ўтгач, назорат гуруҳдаги ҳайвонларда деярли ўз даражасига етди, бу вақтда РК 92,1% ни ташкил этди. СГ дан кейин каламушларда органнинг қолган қисми массасининг тўпланиши ҚГ томонидан операция қилинган ҳайвонларга қараганда унчалик кучли бўлмаган. РК нинг ҚГ билан кузатилиш вақтига боғлиқлиги СГга қараганда тўғридан-тўғри ва ижобий эди ва 48, 72 ва 168 соатларда у сезиларли даражада фарқ қилди (4-жадвал).

Жигар бўлимларининг морфологик текшируви шуни кўрсатдики, гепатэктомиядан кейинги биринчи кунларда жигар паренхимасида травма учун хос бўлган реактив ўзгаришлар аниқланди: оғир шиш, фокал қонашлар ва жигар рангидаги ўзгаришлар, синусоидлар, индивидуал портал томирлар ва марказий томирларнинг кескин кенгайиши, уларда қон элементларининг юқори тупланиши. Булакчаларнинг архитектуранинг портал веналар тизимида қон тўпланиши фонида бузилган. Бўлакларда тўсиқ тузилиши бузилган, баъзи бўлакларда нурларнинг парчаланиши аниқланган. Ушбу қисмлардаги гепатоцитларнинг ядролари пикнотик бўлиб, уларнинг баъзилари гепатоцитлар некробиозининг кўрсаткичлари сифатида қаралиши мумкин бўлган енгил айлана билан ўралган. "Шок жигар" белгилари, яъни капиллярларда турғунлик, бўлакларда лейкоцитлар билан аниқ диффуз инфилтрацияси, синусоидларнинг кенгайиши ва гепатоцитларнинг оксил дегенерацияси қайд этилган. Ядро бўлмаган гепатоцитларнинг парчаланадиган жойлари ҳам бўлган, уларнинг ўрнида кичик фокусли лимфотўқимали инфилтратлари бўлган.

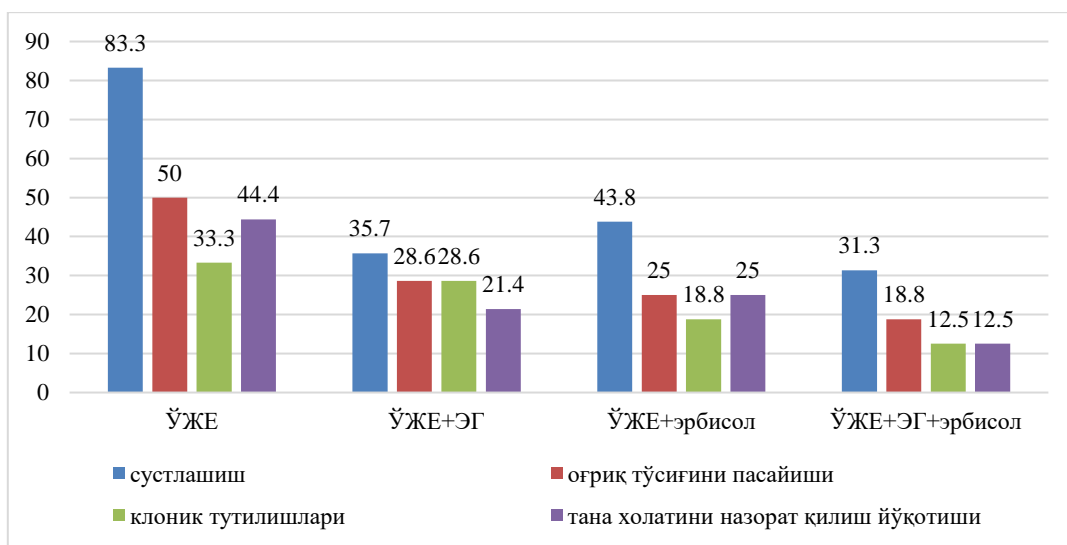
72 соатдан кейин шиш ҳодисалари йўқолди, органнинг қолган қисмининг бутун қалинлиги давомида репаратив жараёнларнинг белгилари қайд этилди. Улар Купфер ҳужайралари сонининг кўпайиши, кўпчилик гепатоцитлар ва уларнинг ядроларининг гипертрофияси, ядроларда бир нечта нуклеолаларнинг пайдо бўлиши, гепатоцитлар кўпайиши ва бинуклеар ҳужайралар сонининг кўпайиши, ўт йўллариининг кенгайиши ва қон томир тизимининг қайта тузилиши билан ифодаланган.

СГ билан каламушларга ЭГ трансплантацияси муҳим терапевтик таъсирга эга эди, бу эса ҳайвонларнинг омон қолиш фоизининг кўпайишида намоён бўлди. Тирикликнинг максимал узайиши 4-куни қайд этилди: трансплантация қилинган ҳайвонларнинг омон қолиш даражаси 85% ни ташкил этди, ва трансплантация бўлмаган гуруҳда 39% ташкил топган. ЭГ трансплантацияси бўлган ва трансплантация қилинмаган ҳайвонлар гуруҳлари орасида омон қолишдаги фарқи 46% ни ташкил этди. Кузатув даври 7-куннинг охирига келиб, омон қолиш даражаси 40% ни ташкил этди, бу эса трансплантациясиз ЎЖЕ бўлган гуруҳда 11% га тенг, яъни у 3,6 марта ошди.

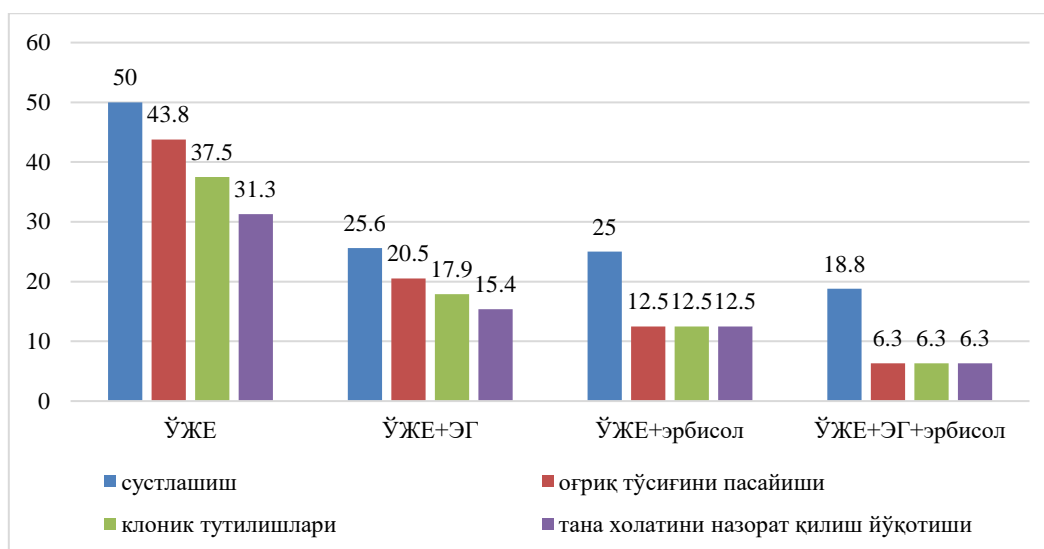
Тўртинчи - "Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда эмбрионал гепатоцитлари ва Эрбисол трансплантациясини биргаликда қўллаш самарадорлигини ўрганиш" деб номланган бобда ЭГ ва Эрбисол трансплантациясини биргаликда қўллашнинг каламушларда биокимёвий, иммунологик ва морфологик параметрларига ЎЖЕ нинг экспериментал модели билан таъсири ўрганилди.

Ўткир жигар етишмовчилигида иккиламчи иммунитет танқислиги ҳосил бўлганлиги сабабли, ЭГ трансплантацияси билан бирга иммунитетни тўғриловчи дориларни қўллаш билан комплекс терапияни ишлаб чиқиш патогенетик жиҳатдан асосланади. Шу нуқтаи назардан, иммуномодуляция, гепатопротектив ва регенератив таъсирга эга бўлган Эрбисол препарати қизиқиш уйғотди. Олинган маълумотларга асосланиб, аллоген ЭГ трансплантацияси ва Эрбисол гепатопротектор-иммунокоректорини тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини даволашда биргаликда қўллаш имконияти асосланди.

Ҳайвонларнинг клиник ҳолатини таҳлил қилишда сушлашиш, оғрик тўсиғининг пасайиши, клоник тутилишларнинг мавжудлиги ва тана ҳолатини назорат қилишни йўқотиш каби клиник белгиларга эътибор берилди. Таҳлил тажрибанинг 7 ва 14 кунларида ўтказилди (8-расм ва 9-расм).



8-расм. Каламушларнинг тажрибанинг 7 суткасида клиник белгилар (%)

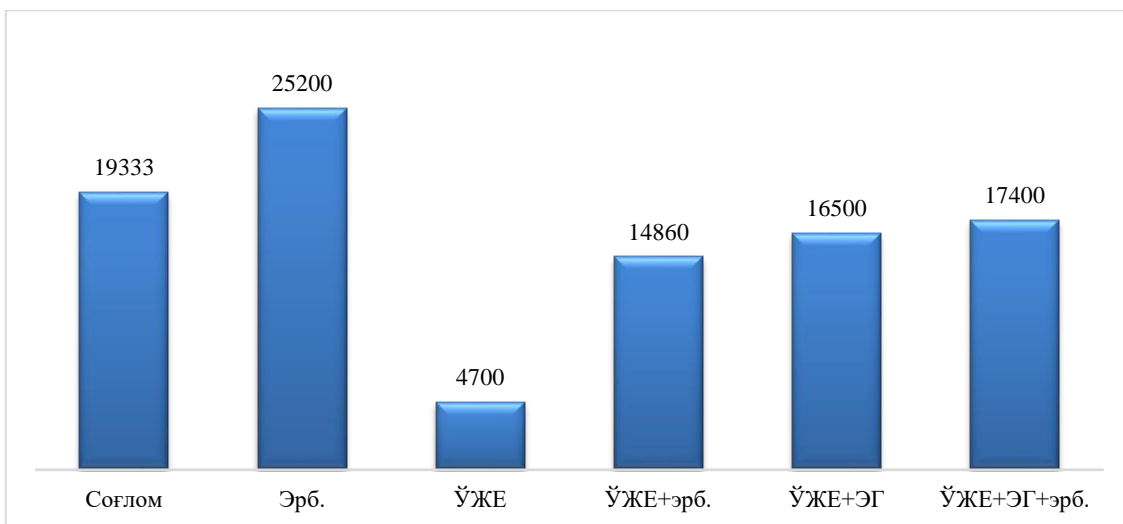


9-расм. Тажрибанинг 14 суткасидаги клиник белгилар (%)

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, CCl_4 таъсирида назорат гуруҳидаги ЎЖЕ ҳолатини акс эттирувчи клиник параметрларнинг частотаси ўзгарган. Улардан тажрибанинг 7-кунида ҳайвонларнинг 83,3 фоизда сустлашиш, оғриқ тўсиғининг пасайиши - 50 фоизда, клоник тутилишлари - 33,3 фоизда, тана ҳолатини назорат қилишни йўқотиш - 44,4 фоизда қайд этилган. Кузатув натижаларига кўра, 14 кундан сўнг, ушбу кўрсаткичлар камайди: сустлашиш - 33,3% га, оғриқ тўсиғининг пасайиши - 6,2% га, тана ҳолатини бошқаришни йўқотиш - 13,1% га, аксинча, клоник тутилишлар 4,2%.

Ҳайвонларда касалликнинг ривожланишининг 21-кунида ЎЖЕ ҳосил бўлишида антитана ишлаб чиқарилишининг сезиларли даражада пасайиши кузатилади, бу ҳайвонларнинг талоғида антитана ҳосил қилувчи хужайралар (АХҚХ) нинг 4700 ± 456 гача кескин пасайишида намоён бўлади ($p < 0.001$).

Соғлом ҳайвонлар билан таққослаганда АХҚХ миқдори 4,1 марта камаяди, бу 24% ни ташкил қилади. ЭГ трансплантацияси билан ЎЖЕни тузатиш талокдаги иммунопоезнинг 16500 ± 840 АХҚХ гача тикланишига ёрдам берди ($p < 0.001$). Эрбисолдан фойдаланиш антитана ишлаб чиқаришга ҳам таъсир кўрсатди, АХҚХ миқдори 14860 ± 524 ни ташкил этди. ЭГ ва Эрбисолни биргаликда қўллаш антитана генезига янада аниқроқ оғоҳлантирувчи таъсир кўрсатди ва 17400 ± 260 АХҚХ ни ташкил этди. Назорат гуруҳи билан таққослаганда АХҚХ миқдори 90% гача ўсди ва ЎЖЕ бўлган ҳайвонлар гуруҳига нисбатан деярли 3 баравар ошди (10-расм).

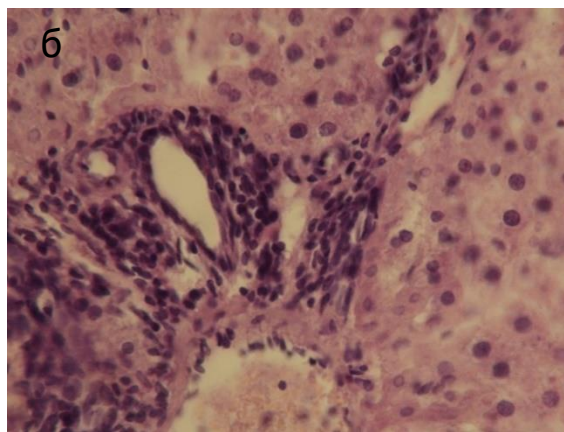
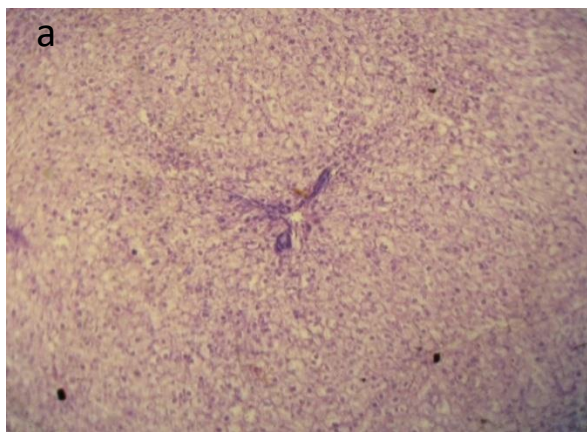


10- расм. Талокдаги АХҚХ турли гуруҳлардаги динамикаси.

Тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, сичқонларда ЎЖЕ шаклланиши жараёнида чуқур иммунитет танқислиги ривожланиши кузатилади, бу НФФни пасайишида ва ЦИК концентрациясининг ошишида намоён бўлади. ЭГ ва Эрбисолни биргаликда қўллаш ЦИКни қон оқимидан доимий равишда чиқариб юборилиши ва НФФнинг фаоллашиши туфайли гуморал иммунитет параметрларига аниқ иммунокорректив таъсир кўрсатади. ЭГ трансплантациясини ва Эрбисол комплекс қўлланилиши кучайтирувчи терапевтик таъсирга эга ва ЎЖЕ даволаш учун тавсия этилиши мумкин.

Кейинги тажрибалар сериясида ўткир жигар етишмовчилиги билан бўлган ҳайвонларда ЭГ трансплантацияси ва Эрбисол билан биргаликда даволанишда жигардаги бўладиган морфологик ўзгаришлари ўрганилди.

7-куни ЎЖЕ билан касалланган ҳайвонларда жигар бўлагини турли соҳаларини қамраб олган марказий гепатоцитлар некрози бўлган (11-А-расм). Экспериментнинг 21-кунида каламуш жигар тўқималарининг тузилиши некротик жойлар майдонининг кўпайишида (ўрганилаётган жигар ҳудудлари умумий майдонининг 10-15%) ифодаланган сезиларли деструктив-дистрофик ўзгаришларга дуч келди. Гепатоцитларда деструктив ўзгаришлар мезенхимал-ҳужайрали реакциянинг кучайиши билан бирга кечди, айниқса, моноклеар ҳужайралар тўпланиши топилган портал йўллارнинг зоналарида. Гепатоцитлар трабекулаларни ҳосил қилмаган, улар тасодифий жойлашган, синусоидлар кескин торайган. Строманинг ўсиши ва унинг яллиғланиш инфилтрати билан тўлдирилиши туфайли катта портал йўллари кенгайиши қайд этилди. Портал йўллари кенгайиши баъзилари қон томир некротик эди. Бундай томирларнинг деворлари аниқланиши қийин эди. Ўт йўллари кенгайиши деструкцияси аниқланди.



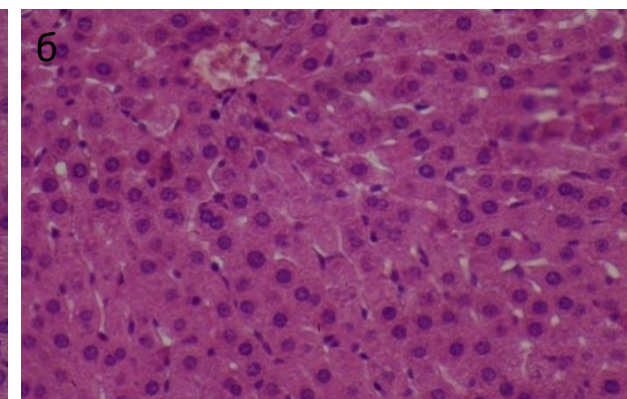
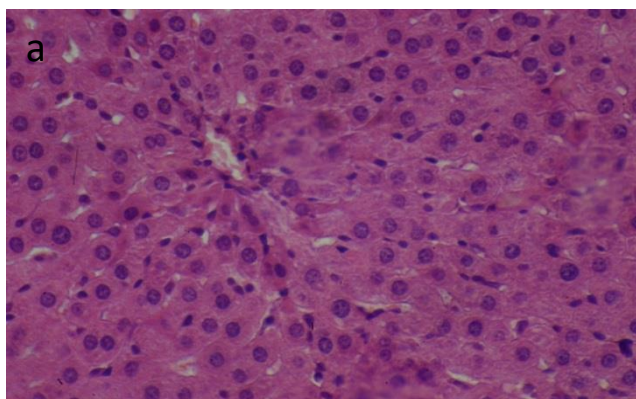
11- расм. ЎЖЕ билан каламуш жигарининг морфологик сурати.

7-кун ЎЖЕ модели билан жигар тузилиши (а). Катталаштириш 10×20 .
21-кун ЎЖЕ модели билан жигар тузилиши (б). Катталаштириш 10×40 .

Гепатоцитларда ёғли ва гидропик дегенерация, шунингдек яллиғланиш инфильтратлари бўлган (11-Б-расм). Бинобарин, морфологик усулда ишлатилган моделда жигар етишмовчилигининг гистологик намоёйиши бўлган жигар тузилишига ўткир шикастланиш сурати аниқланди.

Энг мақбул натижалар тадқиқотнинг 7 ва 21 кунларида ўткир жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларга ЭГ ва Эрбисолни биргаликда юбориш гуруҳида қайд этилди. Синусоидал капиллярларнинг бўшлиғи ва хужайралар жойлашиш тизими жуда аниқ кўринади. Синусоидал эндотелиал хужайраларнинг гиперплазияси сақланиб қолади.

Жигар тузилишини тикланиш тенденцияси мавжуд, даволашнинг дастлабки босқичида эса, орган тузилиши соғлом ҳайвонлар гуруҳига яқин: жигар трабекулаларининг радиал жойлашиши, марказий томирларда ўртача қон айланиши, портал томир шохлари, синусоидлар ва гепатоцитларнинг ўзига хос полиморфизми (очик ва тўқ рангли), бўлагининг периферик қисмларида жуда кўп миқдордаги очик рангли гепатоцитлар кузатилади(расм. 12-А, Б).



12-расм. ЎЖЕ модели билан ва ЭГ ва Эрбисолни қўшиб юбориш натижасидаги сичқон жигарининг морфологик сурати.

7-кун (а). Катталаштириш 10×40 . 21-кун (б)
Катталаштириш 10×40 . Гематоксилин ва эозин.

Шундай қилиб, ўткир жигаретишмовчилиги бўлган ҳайвонларда жигарда аниқ морфологик ўзгаришлар қайд этилади, бу кенг тарқалган некротик жараён ва аниқ яллиғланиш реакцияси билан боғлиқ. Ўткир жигар етишмовчилигини даволашда, ЭГни киритишда, жигар паренхимаси ҳужайраларининг янгилиниши ва яллиғланиш реакциясининг пасайиши кўринишида умуман ижобий динамика мавжуд бўлиб, улар Эрбисол билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида кам сезилади. ЭГ ва Эрбисолни биргаликда қўллаш билан, иккаласининг ҳам таъсири кучаяди, бу гепатоцитларнинг интенсив тарқалишида ва гепатоцит ядроларининг гипертрофиясида ва полиплоидизациясида, зарарланган жигар тузилиши ва массасининг эрта тиклиниши қайд этилади.

ЭГ аллотрансплантацияси ва Эрбисол иммуногепатокректорининг комбинацияланган терапияси жигарни қайта тиклаш самарадорлигини оширишга ёрдам беради, даволаниш жараёнида зарарланган жигар тўқималарининг сезиларли даражада тиклиниши қайд этилган, бу ЎЖЕ даволашда ушбу схемадан фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

ЭГ терапевтик самарадорлиги механизми жигар регенерациясининг ўзига хос органотропик омилларини ишлаб чиқариш ва токсик метаболитларни зарарсизлантириш каби хусусиятларга асосланган ва Эрбисол гепатопротектив таъсирга эга.

Ўткир жигаретишмовчилигини даволашда Эрбисол ва ЭГ трансплантацияси комбинациясини тажрибада ўрганиш натижалари уларни клиник амалиётда янада кўпроқ ишлатиш мақсадга мувофиқдир.

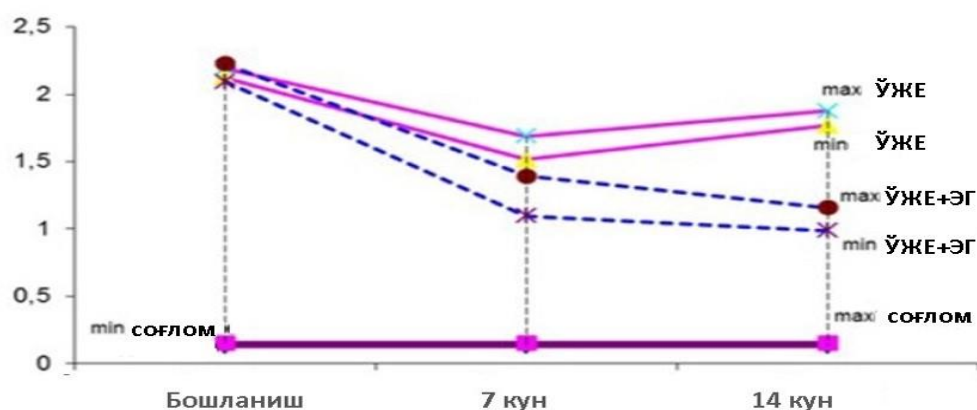
Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, трансплантация қилинган гепатоцитлар метаболит ва зарарсизлантирувчи жараёнларда иштирок этади, биокимёвий параметрларни нормаллаштиради, органдаги деструкцияни камайтиради, шунингдек реципиентнинг жигарида репаратив жараёнларнинг ривожланишига кўмаклашади. Бунга кўпайиш омилларининг секрецияси туфайли гуморал ва молекуляр механизмларни ўзгартириш орқали эришилади, бу ҳам ЭГ функционал фаоллигини баҳолаш мезонидир.

"Тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини баҳолаш прогноз дастурини ишлаб чиқиш" диссертациясининг бешинчи бобида токсик генезидаги ўткир жигар етишмовчилигининг тажриба моделида жигар ҳолатини умумлаштирилган тавсифида клиник ва биокимёвий параметрлар (КДЗj) ва уларнинг оғирликлари (Wj) нинг диагностик аҳамиятининг математик ҳисоб-китоблари келтирилган. Уларнинг асосида ҳайвоннинг қони биокимёвий параметрлари қийматига қараб, ЎЖЕ билан бўлган ҳолатининг натижаси прогнозини ҳисоблаш ва кўриб чиқиладиган маълумотларнинг электрон архивини яратиш дастури ишлаб чиқилди. (02.08.2016 йилдаги DGU 20160441-сон.).

5-жадвал.

Динамикада ўрганилаётган ҳолатлар учун ҳолатнинг оғишининг умумлаштирилган тавсифининг функционал (DξT) қийматлари учун ишонч чегаралари

ξ чегаралари ва қийматлари	DξT		
	T қийматлари		
	Бошланиш	7-кун	14-кун
DξT min (соғлом)	0,130	0,130	0,130
DξT max (соғлом)	0,152	0,152	0,152
DξT min (ЎЖЕ)	2,125	1,516	1,768
DξT max (ЎЖЕ)	2,193	1,689	1,875
DξT min (ЎЖЕ+ЭГ)	2,092	1,096	0,987
DξT max (ЎЖЕ+ЭГ)	2,227	1,392	1,157



13-расм. Хужайра терапиясини қўллаш фонида ҳолатларнинг интеграл баҳоларининг ишончлилик интерваллари динамикаси.

13-расмда даволашнинг муқобил ёндашувлари фонида ҳолатларни интеграл баҳолашнинг ишонч интерваллари динамикаси кўрсатилган, 5-жадвалга биноан даволашнинг иккита таққосланган вариантлари бўйича даволаниш жараёнида сезиларли фаркни аниқ кўрсатиб беради, бу ерда каламушларда ЎЖЕни даволашда эмбрионал гепатоцит трансплантациясини қўллаш афзаллиги инкор этилмайдиган мақомга эга.

ЎЖЕ билан ҳайвон ҳолатининг натижасини башорат қилишни, унинг қонининг биокимёвий параметрлари қийматиغا қараб ҳисоблаш ва кўриб чиқиладиган маълумотларнинг электрон архивини яратиш учун дастур ишлаб чиқилган(02.08.2016 йилдаги DGU 20160441-сон).

Ҳисоблаш куйидаги математик моделга асосланади

$$nint(K) = nint(e^{\text{logit}/(1+e^{\text{logit}})}),$$

$$\text{logit}=(0,07549X_1+0,03527X_2 - 0,233X_3 + 1,5873X_4 +0,007536X_5+0,03719X_6 +0,05267X_7 -0,06593X_8 -0,1009X_9-0,3253X_{10} - 42,8144),$$

ушбу лойиҳа натижалари асосида қурилган (nint – бутун сонга яхлитланган). Ҳисоблаш натижаси 0 (тирик қолиш) ёки 1 (ўлим) бўлиши

мумкин.

Ҳисобланган прогнознинг ишончлилиги физиохиам такрорланадиган формулада нфойдаланган ҳолда ҳосил бўлади:

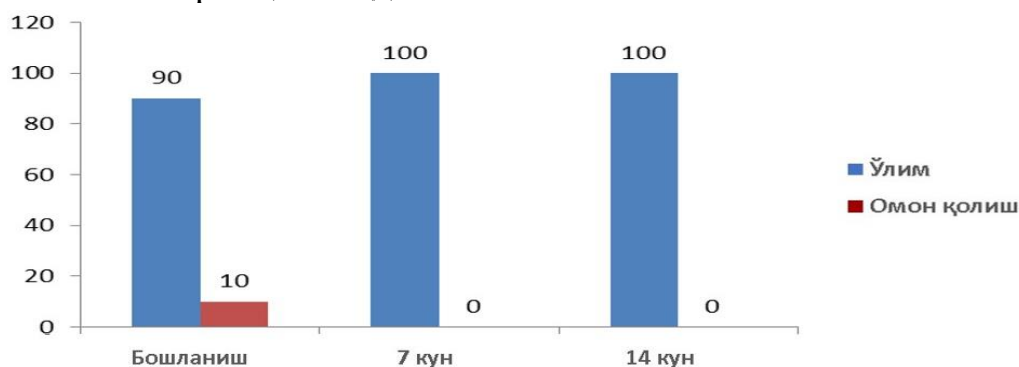
$$P_n = \begin{cases} \text{Round}(100*(1-K);2), \text{ агарда } \text{rint}(K)=0 \\ \text{Round}(100*K;2), \text{ агарда бошқача бўлса;} \end{cases}$$

Бу ерда, $\text{Round}(a;2)$ – юздан бир қисмгача яхлитланиш, яъни каср сонидан кейин икки рақамли. 70 такузатувнинг назоратнамунасида модел 100% адекватликни кўрсатди, яъни яқинлашув коэффициентини бирига тенг эди. 52 та экспериментал ҳайвонларда $\text{rint}(K)$ нолга тенг эди; бу ҳайвонлар кейинроқ тикланди. 18 каламушда $\text{rint}(K)$ қийматини кўрсатди, буларнинг умумий ўлим натижалари билан тасдиқланди.

Кейинги тадқиқотлар 30 та экспериментал каламушни ўзичига олган, улардан 10 таси соғлом бўлиб, кузатувлар тугагунига қадар сақланиб қолган. ЎЖЕ 20 каламушда кўзғатилди, улардан 10 таси озиқ-овқат билан таъминланди ва 10 таси гепатоцитлар трансплантациясини билан (ЎЖЕ + ЭГ) даволанди. Иккала охириги гуруҳда ҳам қон биокимёвий кўрсаткичлари бошида, 7 кундан кейин ва 14 кундан кейин ўлчанди. Барча вақтларда $\text{rint}(K)$ ҳисобланган.

Кўриб чиқиладиган кунларда "Назорат" гуруҳининг барча аъзолари учун модел 100% ишончлилиги билан тикланишни башорат қилади (қиймат -0). ЎЖЕ гуруҳида, бошланғич кунда модел ҳайвонларнинг 10% тикланишини ва 90% ўлимни тахмин қилади (қиймат -1). 7 ва 14 кунларда ҳайвонларнинг 100% ўлимга олиб келиш тахмин қилинмоқда (14-расм).

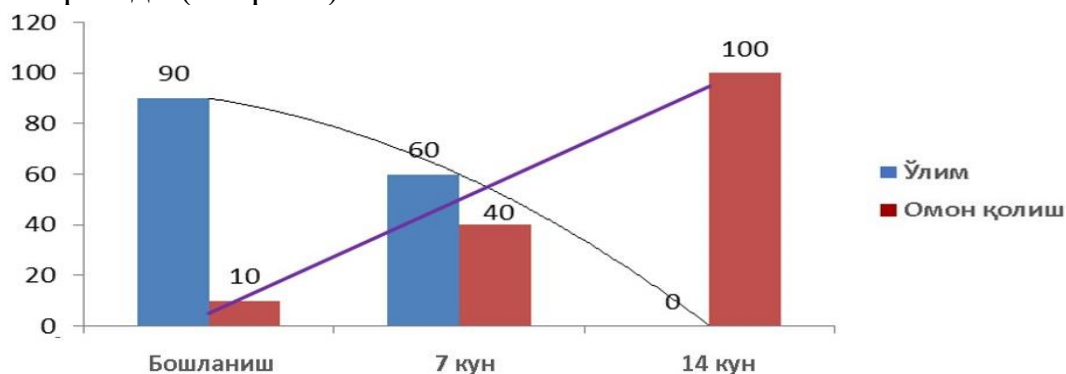
ЎЖЕ + ЭГ гуруҳида, шунингдек, бошланғич кунда модел ҳайвонларнинг 10% фоизида тикланишни, ўлимнинг 90% фоизида 100% фоиз ишонч билан башорат қилмоқда.



14- расм. Даволашсиз ЎЖЕ натижаларининг прогнози

Еттинчи куни 99,56% ишончлилиги бўлган ҳайвонларнинг 40% учун тикланиш, қолган 60% ҳайвонларнинг 65,02% ишончлилиги билан ўлим

тахмин қилинади. Башорат қилинган ўлимга олиб келадиган натижалардан бирида прогнознинг ишончлилиги 17,86% ни, иккинчисида 9,41% ни ташкил этди, бу ҳолатнинг яхшиланишини башорат қилиш ёъналишидаги моделнинг ўзгаришини кўрсатади. 99.49% ишончлилиги билан ЎЖЕ + ЭГ гуруҳидаги барча 100% ҳайвонларни кузатувнинг 14-кунида модел тирик қолишни башорат қилади, бу эса ушбу даволаш тактикалари билан уларнинг соғлиғи ҳолатининг сезиларли яхшиланиши ҳақида мулоҳаза юритиш учун зарур шартни яратади (15- расм).



15-расм. ЭГ даволаниши билан ЎЖЕ натижаларининг прогнози

Стандарт математик усуллардан фойдаланган ҳолда биокимёвий параметрларнинг нисбатларидаги характерли ўзгаришларни "идентификация қилиш" асосида улардаги иммунологик реакцияларнинг алоҳида боғланишлари фаоллигини ўзига хос акс эттириш даражасини баҳолаш мумкин.

Вазифанинг мураккаблиги ва машаққатлилигига қарамай, биокимёвий параметрларнинг ўзгариши динамикасини ва унинг ўлимга таъсирини акс эттирадиган, ҳисоблаш нуқтаи назаридан симуляция моделини куриш, логистик регрессия моделидан фойдаланиш бизнинг дастуримизда жуда ўринли. Бундан ташқари, мавжуд экспериментал маълумотлар математик жиҳатдан миқдорий жиҳатдан тўғри тавсифланган.

Лаборатория қон параметрлари: АСТ, ИФ, умумий билирубин, мочевина ва креатинин ёрдамида каламушларда касаллик натижасини башорат қилиш бўйича таклиф қилинган дастур истиқболли ривожланишдир.

ЎЖЕ билан каламушларда қисқа муддатли омон қолишни башорат қилишнинг аниқлигини ҳисобга олиб, жигар касаллигининг сўнгги босқичидаги каламуш модели экспериментал ҳайвонлар учун қарор қабул қилишда фойдали восита бўлиб хизмат қилиши мумкин.

ХУЛОСА

Фаолиятли ҳужайраларнинг юқори фоизига эга ўстирилган ЭГни олиш усули ишлаб чиқилди. Ҳайвонларда ўткир жигар этишмовчилигини даволашда ўстирилган ЭГ трансплантациясидан фойдаланиш клиник, биокимёвий кўрсаткичларнинг яхшиланишига ёрдам беради - оксил, углевод,

пигмент ва ферментатив метаболизм нормаллашиши қайд этилади, ҳайвонларнинг тирик қолиш фоизи ошади.

Ўстирилган ЭГ трансплантацияси гуморал иммунитет кўрсаткичларини нормаллаштириш тенденцияси билан ўткир жигар етишмовчилиги бўлган ҳайвонларда иммунитет ҳолатини яхшилади: антитана ишлаб чиқариш жараёни ва нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллиги сезиларли даражада ошади, қон зардобда циркуляр иммунитет комплексларининг концентрацияси пасаяди. Иммунитет тизимининг марказий (тимус) ва периферик (талок, лимфа тугунлари) хужайралари сонининг статистик жиҳатдан аҳамиятли тикланиши мавжуд.

Ҳайвонларда ЎЖЕ ривожланиши яллиғланиш (ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ЎНОа) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинларнинг кескин ўсиши билан бирга келади, уларнинг даражаси барқарорлашади ва ўстирилган ЭГ трансплантацияси пайтида тикланишга интилади.

ЎЖЕ модели бўйича ўстирилган ЭГ ва Эрбисол трансплантациясини комплекс равишда қўллаш терапевтик таъсирга эга, циркуляр иммун комплексларнинг тезлигини камайтириш ва нейтрофилларнинг фагоцитик фаоллигини ошириш орқали гуморал иммунитет параметрларига аниқ иммунокорректив таъсир кўрсатади.

Ўткир жигаретишмовчилигининг тажриба моделлари билан ҳайвонларнинг жигарини морфологик ўрганишлари ёғли дегенерация ва некроз ҳодисаларининг устунлигини кўрсатди. Трансплантациясидан фойдаланиш вақтида жигар тўқималарига ўстирилган ЭГ қайта тикловчи таъсирини кўрсатишди.

Ҳайвонларнинг ЎЖЕ билан умумий биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлари ўзгариши ўртасида иммунитетнинг индивидуал боғланишлари учун ўзига хос фарқларга эга бўлган статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик мавжудлиги аниқланди.

Олинган маълумотларга асосланиб, тажрибада ўткир жигар етишмовчилигини баҳолаш учун башорат қилиш дастури ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ
ЦЕНТРЕ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

МИРЗАКУЛОВ АКМАЛ ГАФУРЖАНОВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТИВИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ В
ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

14.00.40 – Экстренная медицина

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.4.PhD/Tib596

Диссертационная работа выполнена в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.emerg-centre.uz) и информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель: Хаджибаев Фархад Абдухакимович
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Арипова Назира Уктамовна
доктор медицинских наук, профессор
Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита состоится « 8 » января 2021 г. в 12⁰⁰ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 при Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи (Адрес: 100081, Ташкент, Чиланзарский район, Кичикхалкайули, 2. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05; e-mail: uzmedicine@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (зарегистрирована за №). Адрес: 100115, Ташкент, Чиланзарский район, ул. Кичикхалкайули, 2. Тел.: (+99878) 150-46-00; факс: (+99878) 150-46-05.

Автореферат диссертации разослан « 25 » декабря 2020 года.
(реестр протокола рассылки № 05 от 25 декабря 2020 года).



А. М. Хаджибаев
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Д. А. Алимов
Учёный секретарь научного совета
по присуждению учёных степеней, д.м.н.

Б. К. Алтыев
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней, д.м.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Согласно Всемирной организации здравоохранения, несмотря на успехи в области гепатологии, лечение больных с острой печеночной недостаточностью (ОПН) в условиях мирного времени и при чрезвычайных происшествиях остается актуальной проблемой нынешнего времени. В первую очередь это обусловлено тем, что большинство тяжелых поражений печени в короткие сроки могут осложниться развитием ОПН. «...Усугубляет ситуацию также тот факт, что среди населения развитых стран ежегодно около 26 тыс. из 3 млн больных с хроническими заболеваниями печени умирают от недостаточности и цирроза печени. ОПН характеризуется ускоренным течением с развитием в кратчайшие сроки терминального состояния. Летальность при этом остается высокой и составляет 65-85%...»¹. Единственным методом радикального лечения этой категории больных является трансплантация печени. В последнее десятилетие приоритетное значение получило развитие нового направления – клеточной и тканевой трансплантологии и применение ее при тяжелых поражениях, нарушениях обмена веществ при различных патологических состояниях человека. Развитию клеточной трансплантологии способствовали повсеместно усиливающийся дефицит донорских органов и высокая себестоимость трансплантации, опасность развития осложнений, высокий процент инвалидизации и гибели больных от хронических заболеваний жизненно важных органов. Благодаря клеточной терапии появилась возможность возмещения отсутствующих клонов специализированных клеток в поврежденных органах, увеличение пула функционирующих клеток и активации собственного резерва регенерации и пролиферации в сохранившихся клетках поврежденного органа.

Во всем мире проводятся целенаправленные исследования по ранней диагностике и усовершенствованию методов лечения больных с ОПН. Клеточная трансплантация имеет ряд преимуществ перед органной трансплантацией, так как более безопасна, обеспечивает медицинской помощью большее число больных, позволяет полностью отказаться или использовать слабые иммуносупрессивные препараты, а также имеет более низкую себестоимость. «...Имеющиеся к настоящему моменту сведения о патофизиологических механизмах развития ОПН и результатах ее лечения диктуют необходимость пересмотра традиционной тактики лечения данной патологии...»².

Использование гемодиализа, ультрафильтрации плазмы и гемосорбции в качестве поддерживающей терапии, к сожалению, не позволяет существенно снизить летальность. Единственным эффективным методом лечения

¹Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В. Этиология и патогенез острой печеночной недостаточности. Клиническая физиология кровообращения, 13 (2), 2016. С.75-84

²Sundaram V., Shaikh O.S. Acute liver failure: current practice and recent advances // Gastroenterol. - Clin. North Am. - 2011. - Vol. 40, N3. - P. 523-539

конечных стадий печеночной недостаточности остается трансплантация печени. Однако ежегодно многие пациенты умирают, так и не дождавшись операции, поскольку дефицит донорских органов остается основным фактором, лимитирующим такой вид лечения. В связи с этим трансплантацию гепатоцитов все чаще рассматривают как единственную альтернативу пересадке печени или же используют для пролонгации времени поиска гистосовместимого трансплантата печени. Трансплантация ксено- и аллогенных гепатоцитов, а также экстракорпоральное подключение колонок с гепатоцитами считается перспективным методом лечения острой печеночной недостаточности.

Правительством Республики Узбекистан намечен ряд задач по развитию медицинского сектора страны, приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, оказанию неотложной медицинской помощи различным слоям населения с различными urgentными заболеваниями. В качестве приоритетных определены следующие задачи: «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание меценатских служб, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний ...»¹³. Для достижения этих целей необходимо снизить показатели летальности при острой печеночной недостаточности. В решении этих задач важную роль играет внедрение перспективных клеточных технологий. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию экстренной медицинской помощи», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. До настоящего времени остаются недостаточно изученными конкретные процессы восстановления утраченных функций печени под воздействием трансплантации фетальных клеток печени (Riehle K.J., 2013; Shikanai M., 2015). Поскольку фетальная печень 8-12 недель гестации содержит не более 1-2% дифференцированных гепатоцитов, а

³Указ Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 07.12.2018 года №УП-5590.

основную массу клеток составляют стволовые и бластные клетки гемопоэтического ряда, можно полагать, что позитивный эффект от трансплантации клеток фетальной печени обусловлен индукционным механизмом, т. е. связан с продукцией этими клетками регуляторных пептидов и ростостимулирующих факторов, которые и способствуют реализации восстановительных процессов в поврежденной печени.

В настоящее время активно изучаются другие механизмы, через которые фетальные клетки могут ускорить регенерацию печени при ее повреждении. Таким образом, выяснение роли и механизмов влияния фетальных клеток на регенераторные процессы в печени становится ключевым для понимания эффектов трансплантации клеток.

С учетом сказанного в настоящей работе была проведена комплексная оценка эффективности действия культивированных эмбриональных гепатоцитов (ЭГ) при трансплантации реципиентам с острым поражением печени различного генеза, изучение иммунопатогенеза в процессе развития заболевания, регенераторных процессов в печени, разработка схем комплексной терапии при трансплантации культивированных ЭГ различных видов (человека, крыс, мышей) при лечении ОПН в эксперименте. Полученные результаты будут способствовать внедрению трансплантации культивированных ЭГ в клиническую практику лечения больных с острым поражением печени.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках фундаментального грантового проекта ФСС 12-5 «Этиопатогенетическая концепция лечения фетальными гепатоцитами острой печеночной недостаточности в эксперименте (2012-2015).

Целью исследования является анализ иммунопатогенеза и разработка схем комплексной терапии при трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов в лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте.

Задачи исследования:

разработать способ получения ЭГ мышей, крыс и человека. На модели ОПН хирургического и токсического генеза провести анализ динамики клинических и биохимических показателей;

изучить влияние культивированных эмбриональных гепатоцитов на уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) для оценки иммунопатогенеза у животных с ОПН;

охарактеризовать роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции восстановительных процессов в печени под влиянием культивированных эмбриональных гепатоцитов;

изучить динамику морфологических изменений в печени при трансплантации аллогенных и ксеногенных культивированных

эмбриональных гепатоцитов на моделях ОПН при повреждении и регенерации;

разработать и провести оценку эффективности комплексного применения трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов и препарата эрбисол при лечении ОПН в эксперименте;

провести анализ корреляционной зависимости функционально-биохимических и иммунологических показателей повреждения печени и разработать программу прогнозирования для оценки исхода острой печеночной недостаточности в эксперименте.

Объектом исследования явились экспериментальные животные (крысы, мыши), у которых моделировалась острая печеночная недостаточность с последующей алло- и ксенотрансплантацией культивированных эмбриональных гепатоцитов. Работа выполнена на базе экспериментального отдела РНЦЭМП.

Предмет исследования составляют результаты клинко-биохимического, экспериментально-морфологического и иммунологического изучения животных, у которых создавалась модель острой печеночной недостаточности с последующим лечением с применением культивированных эмбриональных гепатоцитов.

Методы исследований. В процессе выполнения научной работы были использованы клеточные технологии культивирования ЭГ, биохимические, иммунологические, экспериментальные, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования.

на основании результатов комплексных исследований проведен анализ эффективности применения аллогенных и ксеногенных культивированных эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте;

показаны механизмы иммунопатогенеза, формирования и проявления нарушений иммунных, биохимических и морфологических процессов при развитии острой печеночной недостаточности различного генеза в эксперименте;

впервые выявлено достоверное повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и процесса антителообразования, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов при трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов животным с острой печеночной недостаточностью;

впервые установлено выраженное детоксикационное и иммунокорректирующее действие комбинированного применения культивированных эмбриональных гепатоцитов и препарата эрбисол у животных с острой печеночной недостаточностью;

впервые разработана компьютерная программа расчета прогноза исхода острой печеночной недостаточности в эксперименте в зависимости от характера лечебных мероприятий при наличии референсных диапазонов.

Практические результаты исследования:

получены различные виды культивированных эмбриональных гепатоцитов мышей, крыс и человека для коррекции острой печеночной недостаточности;

разработан комбинированный химический + механический способ культивирования эмбриональных гепатоцитов с высоким (до 95-98%) процентом выхода жизнеспособных клеток и высокой регенераторной способностью полученного биоматериала;

разработаны схемы, дозы и пути введения культивированных эмбриональных гепатоцитов животным с острой печеночной недостаточностью;

обоснована возможность комбинированного применения трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов и препарата эрбисол при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте;

разработана и внедрена в практику экспериментальных лабораторий компьютерная программа расчета прогнозирования исхода состояния экспериментального животного при лечении острой печеночной недостаточности.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждена современными, используемыми в практике экспериментальными, морфологическими и статистическими методами. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Проведение комплексного биохимического, иммунологического и морфологического исследования влияния трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте послужит теоретической основой для внедрения нового метода лечения больных с острой печеночной недостаточностью – трансплантации культивированных эмбриональных гепатоцитов. На основании полученных данных об иммунопатогенезе разработаны комплексные методы терапии с применением культивированных эмбриональных гепатоцитов и иммуногепатокорректоров.

Принципиально трансплантация гепатоцитов близка к вспомогательной трансплантации доли печени и отличается от нее технической простотой вмешательства, экономным расходом материала, использованием криоконсервированных клеток. Она может рассматриваться в качестве вспомогательного метода подготовки пациента к ортотопической трансплантации печени.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования:

- получено свидетельство на программу Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан: «Программа для расчета прогноза исхода состояния экспериментального животного с острой печеночной недостаточностью» (№ DGU03948, Ташкент, 2016);

- издано методическое пособие «Способ получения эмбриональных гепатоцитов» (Ташкент, 2016);

- изданы методические рекомендации «Способ моделирования острой печеночной недостаточности в зависимости от степени тяжести» (Ташкент, 2020);

- опубликована монография «Трансплантация эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте» (Ташкент, 2018).

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 4-х международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 17 журнальных статей, 13 из них в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций. Опубликовано 1 монография, 1 методическое пособие, 1 методическая рекомендация, имеется 1 свидетельство на программу DGU03948 от 02.08.2016 г

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка процитированной литературы. Объем диссертации составляет 137 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава «**Современное состояние проблемы острой печеночной недостаточности**» посвящена современным аспектам этиопатогенеза, иммуногенеза, способов биохимической и иммунологической диагностики, а также лечения больных с ОПН. В ходе описания имеющихся в этой области достижений обращено внимание на существующие проблемы лечения данного состояния. В связи с этим указывается новое направление решения проблемы коррекции ОПН – трансплантация культивированных гепатоцитов. Обосновывается необходимость дальнейших углубленных исследований в

данном направлении для совершенствования тактики лечения ОПН различного генеза.

Во второй главе «**Материал и методы исследования**» приведена характеристика экспериментального материала (мыши и крысы), у части которых с помощью однократного внутрибрюшинного введения гепатотропного токсина CCl₄ (в дозе 200 мкг/100 г массы тела в объемном соотношении токсин:масло – 1:1) создавали гепатотоксическую модель ОПН. У другой части экспериментальных животных путем выполнения гепатэктомии создавали хирургическую модель ОПН.

Источником донорских клеток служила печень эмбрионов животных и нежизнеспособных плодов человека, полученных от женщин, искусственно прервавших беременность по медицинским показаниям в сроках гестации 8-11 и 16-20 недель. Подробно описана методика получения и культивирования эмбриональных гепатоцитов, проведена оценка их жизнеспособности. Отмечены преимущества собственной методики получения эмбриональных гепатоцитов.

В диссертационной работе применялись биохимические, иммунологические, морфологические, экспериментальные методы, а также методы медико-биологической статистики.

В третьей главе диссертации «**Трансплантация культивированных эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности**» проведен анализ влияния трансплантации культивированных аллогенных и ксеногенных гепатоцитов на биохимические, иммунологические и морфологические показатели у крыс с экспериментальной моделью ОПН токсического и хирургического генеза.

При этом установлено благоприятное воздействие культивированных гепатоцитов на течение ОПН у экспериментальных животных, что выражалось в достоверном улучшении биохимических показателей (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза – ЩФ, общий белок, мочевины и креатинин), характеризующих функциональное состояние печени.

С целью изучения иммунопатогенеза изучали динамику фагоцитарной активности нейтрофилов, определяли уровень циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов на 7-е, 14-е и 21-е и 28-е сутки после трансплантации ЭГ. При этом было установлено достоверное повышение ФАН и содержания ИЛ-10, снижение уровня ЦИК, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α по сравнению с исходными данными, что свидетельствовало о благоприятном воздействии культивированных гепатоцитов (рис. 1, 2).

Следует отметить, что при экспериментальной ОПН обнаружен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов на основании достоверного, но не равномерного увеличения их уровня по сравнению с контролем. Однократная трансплантация ЭГ крыс и человека животным с экспериментальной ОПН способствует снижению нарастания уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и повышению

содержания противовоспалительного ИЛ-10, что лежало в основе иммунопатогенеза ОПН. При сравнительном изучении влияния ЭГ крыс и человека на уровень цитокинов при ОПН токсического и хирургического генеза достоверных различий не обнаружено. ЭГ крыс и ЭГ оказывали на уровень цитокинов сопоставимое действие.

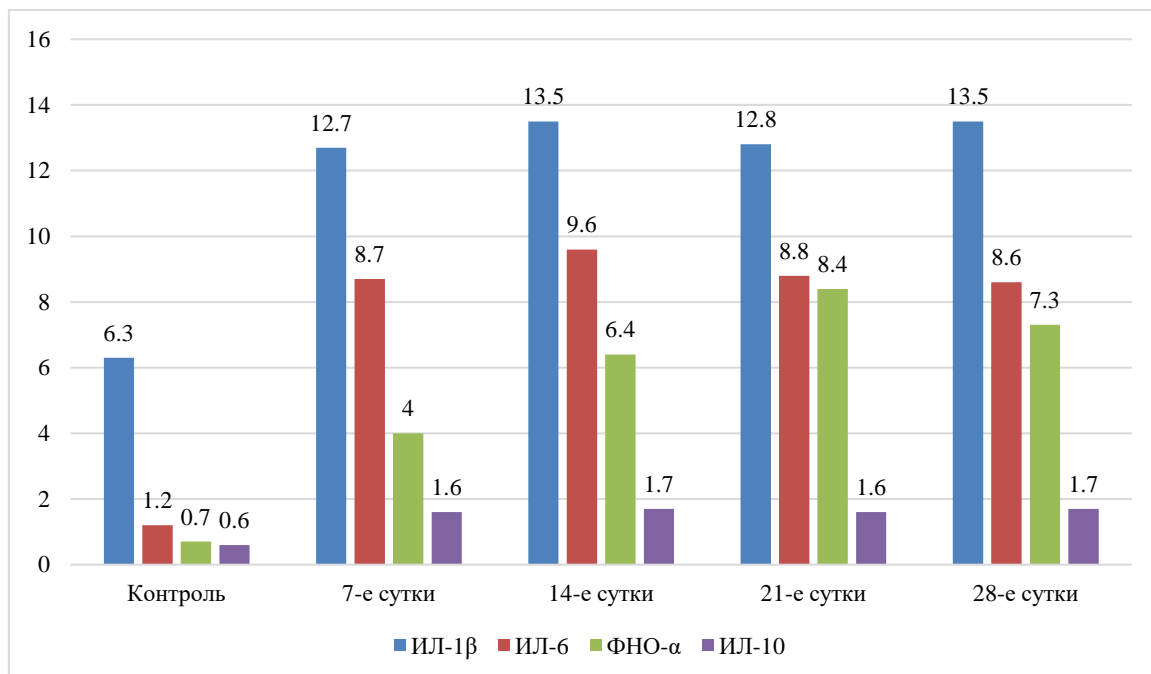


Рис. 1. Уровень цитокинов у крыс с ОПН на 7-, 14-, 21- и 28-е сутки

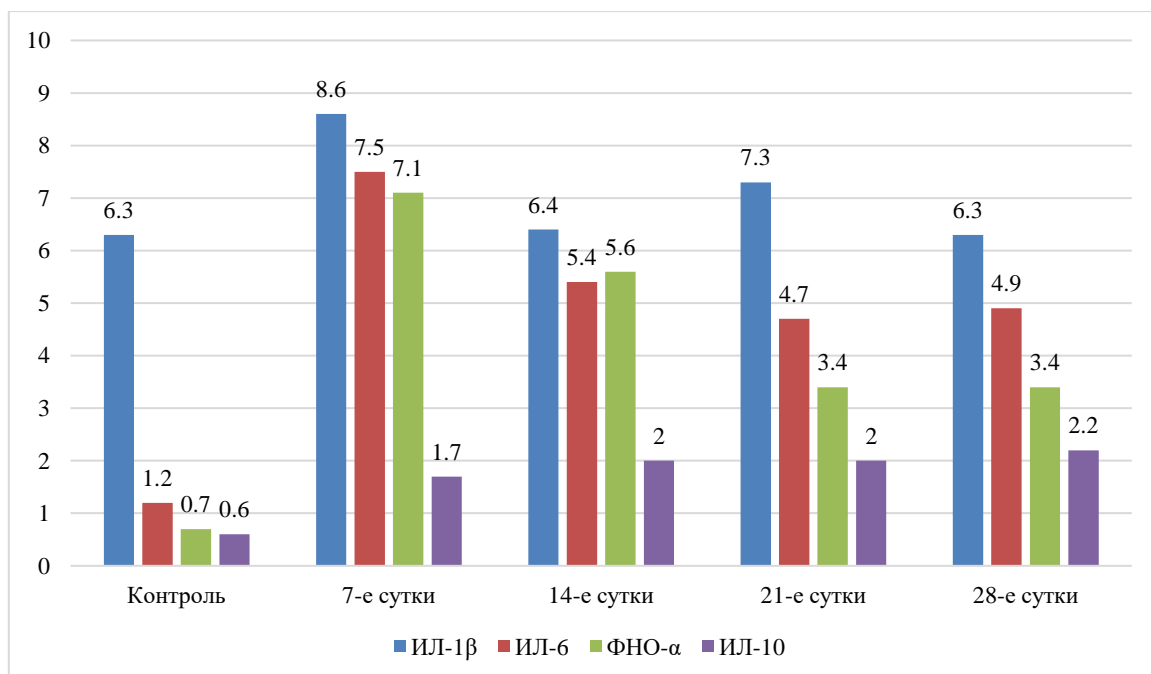


Рис. 2. Уровень цитокинов у крыс с ОПН+ЭГ на 7-, 14-, 21- и 28-е сутки

Учитывая роль провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α в повреждении печени и гепатопротекторные свойства ИЛ-10, мы провели

интегральную оценку этих показателей (интегральный показатель – ИП) при ОПН и ОПН+ЭГ по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{\text{ИЛ-1}\beta + \text{ИЛ-6} + \text{ФНО-}\alpha}{\text{ИЛ-10}}$$

Как видно из полученных результатов (табл. 1), значения ИП на 7-й день эксперимента у экспериментальных животных обеих групп были сопоставимы. На 14-й день у крыс с ОПН, леченных ЭГ, ИП снизился в 1,6 раза, на 21-й день – в 2,7 раза, на 28-й день – в 2,6 раза.

Таблица 1.

Интегральная оценка показателей цитокинов при ОПН + ЭГ

ИП	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
ОПН	5,7	6,4	7,3	6,2
ОПН + ЭГ	6,1	3,9	2,7	2,6

Эти данные свидетельствуют не только о диагностической ценности представленного ИП, но и о прогностической его значимости, так как уже на 14-е сутки эксперимента можно предсказать исход трансплантации ЭГ при ОПН.

Проведены исследования, целью которых было установление взаимозависимости данных иммунограммы от общих биохимических показателей, их закономерности в изменении до и после лечения для определения возможности их практического использования – выявления возможности дополнительного, через метаболизм, воздействия на конкретные звенья иммунной системы. Знание таких взаимосвязей позволит существенно дополнить и переосмыслить патогенез иммунных нарушений при патологии печени и выбрать подходы к иммунокорригирующей терапии и профилактической иммунокоррекции.

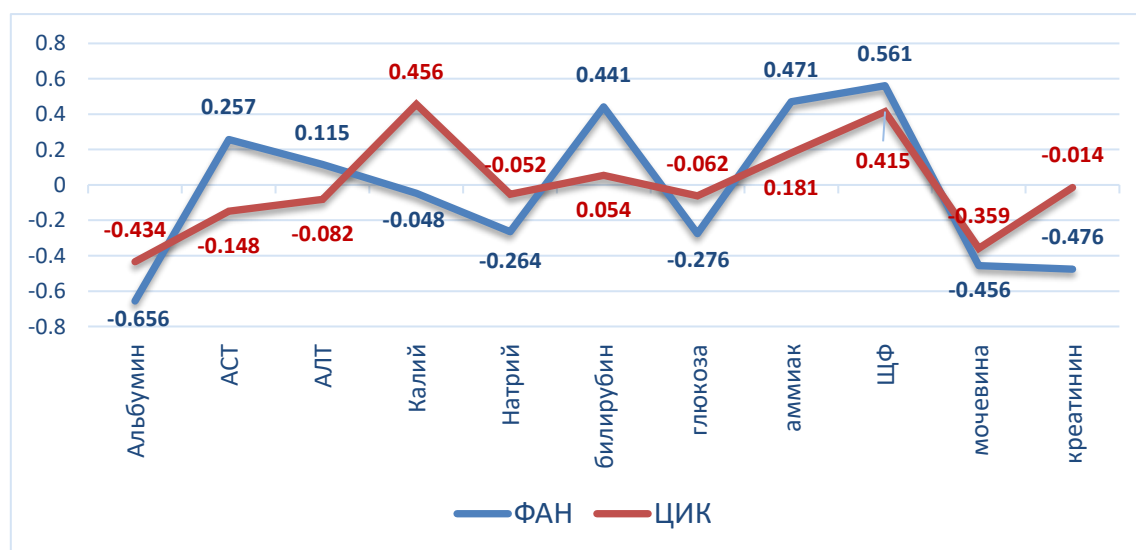


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между динамикой биохимических и иммунологических показателей крови крыс с ОПН.

На рис. 3 показаны корреляционные связи биохимических и иммунологических тестов, знаком (-) и (+) отмечены достоверные отрицательные и положительные корреляции ($p < 0,05$). Значения r между биохимическими показателями и иммунологическими данными по всему приводимому массиву колебались от -0,656 (r между содержанием в сыворотке альбумина и ФАН) до 0,363 (r между содержанием в крови щелочной фосфатазы ЩФ и ФАН).

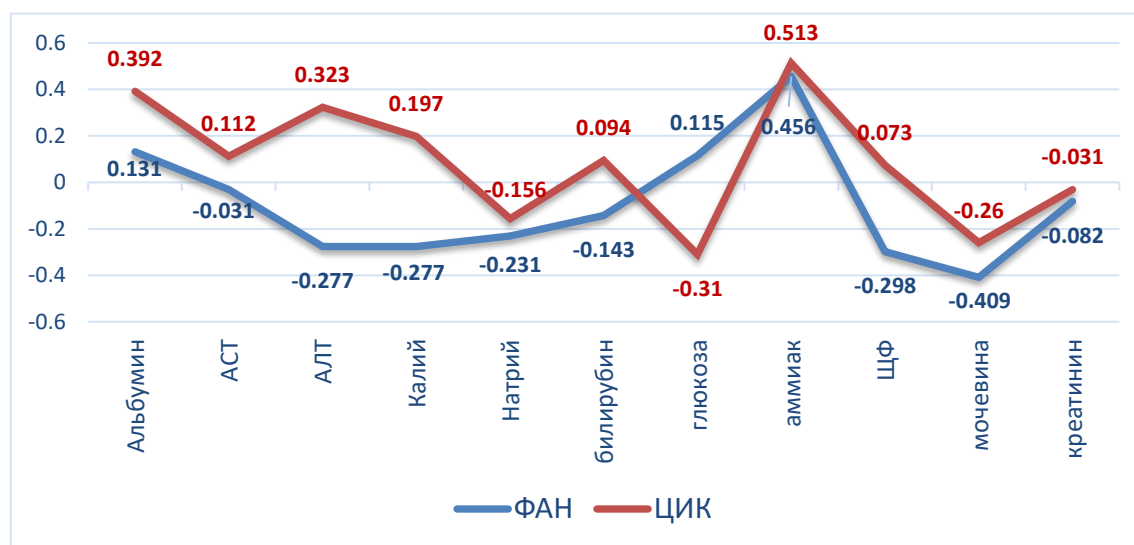


Рис. 4. Коэффициенты корреляции между динамикой биохимических и иммунологических показателей у крыс с ОПН+ЭГ.

При корреляционном анализе у крыс с ОПН и лечением аллогенными ЭГ между биохимическими и иммунологическими показателями второго этапа обнаружены устойчивые статистически достоверные связи, причем для изменений отдельных параметров иммунограммы в комбинации изменений биохимических данных зафиксированы индивидуальные различия (рис. 4).

При сравнительном изучении цитотоксической модели ОПН и лечения ЭГ было выявлено, что в процессе лечения достоверные корреляционные связи между биохимическими и иммунологическими показателями увеличились, а наиболее значимо на иммунологические параметры влияли АЛТ и ЩФ.

Изучен количественный состав клеток лимфоидных органов животных с ОПН при трансплантации эмбриональных гепатоцитов. В таблице 2 приведены результаты изучения действия гепатоцитов на общее количество клеток в центральном (тимус) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунной системы у мышей с ОПН, индуцированной введением CCl_4 . Как видно из таблицы, на 21-е сутки под воздействием

гепатоцитов у животных с ОПН количество клеток в центральном (тимус) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунитета полностью восстанавливаются.

Таблица 2

Количество клеток (млн/мл) в органах иммунитета мышей с ОПН

Здоровые	Тимус		Селезенка		Лимфоузлы	
	96±8,2 (n=20)		143,3±6,7 (n=19)		66,1±3,5 (n=20)	
7-е сутки	Тимус (n=8)		Селезенка (n=8)		Лимфоузлы (n=8)	
	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ
	66,7±4,6 ^a	72,5±4,9	123,7±6,2 ^a	123±9,4	78±9,7	90,4±6,1 ^a
14-е сутки	Тимус (n=8)		Селезенка (n=8)		Лимфоузлы (n=8)	
	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ
	48,9±4,5 ^a	72,4±3,4 ^{аб}	97,9±6,5 ^a	118,5±5,9 ^{аб}	47,9±3,6 ^a	86,2±3,7 ^{аб}
21-е сутки	Тимус (n=8)		Селезенка (n=8)		Лимфоузлы (n=8)	
	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ	ОПН	ОПН+ЭГ
	64,4±5,9 ^a	101,6±5,8 ^б	95,5±9,5 ^a	136,5±13,4 ^б	38,5±2 ^a	78,7±3,9 ^{аб}

Примечание: а - достоверно по отношению к интактным животным, б - достоверно к соответствующей группе без лечения

Также, изучена репаративная регенерация печени крыс после и частичной и субтотальной гепатэктомии. В эксперименте были использованы две группы животных. Частичную резекцию 70% печени (ЧГ) выполняли в первой группе, а животные с субтотальной гепатэктомией (СТ), где доля резецированной части органа составила 90%, относились ко второй группе (рис.5-7).

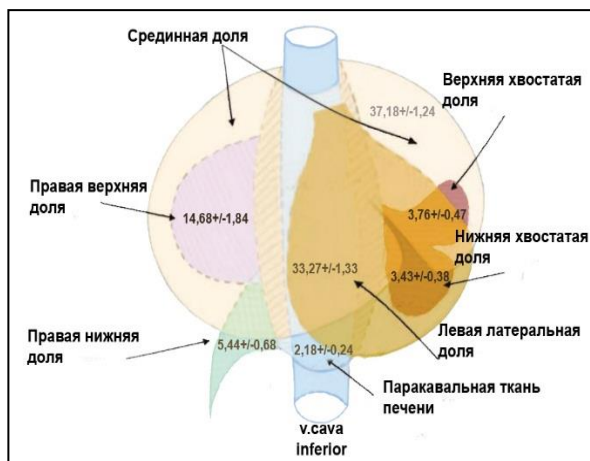


Рис.5. Схематическое изображение долей печени крысы

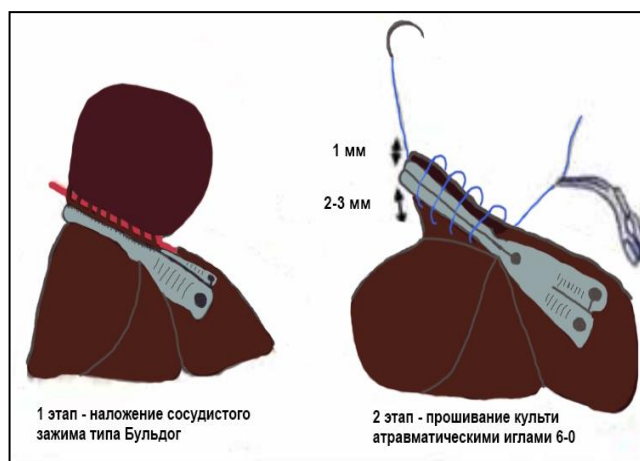


Рис.6. Удаление доли печени с помощью сосудистого атрауматического зажима типа «Бульдог»

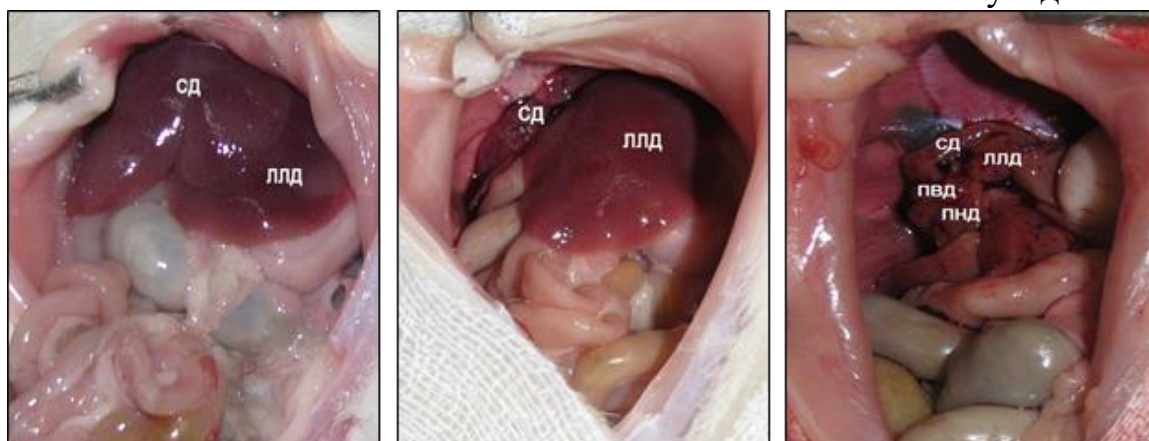


Рис.7. Этапы резекции печени крысы. Слева направо вид печени: до гепатэктомии, после ЧГ и СГ. СД – срединная доля, ЛЛД – левая латеральная доля, ПВД – правая верхняя доля, ПНД – правая нижняя доля. Об активности регенераторных процессов судили по частоте встречаемости митозов, увеличению количества двуядерных гепатоцитов и появлению крупных, окрашенных эозином клеток с гиперхромными ядрами (табл. 3).

Таблица 3

Митотическая активность и состав клеток в печени крыс после СГ и ЧГ

Сроки наблюдения, сутки	Группы животных	МИ, %	Число двуядерных клеток (%)	Число гипертрофированных клеток (%)
0	Интактные	0,18±0,002	11,2±0,95	14,6±2,4
3	ЧГ	2,86±0,63	59,3±2,34	39,5±1,24
	СГ	0,84±0,31	19,6±1,15	29,4±1,64

7	ЧГ	0,85±0,002	23,1±0,22	43,1±2,01
	СГ	0,67±0,001	18,3±0,24	22,5±1,04
14	ЧГ	0,55±0,003	26,2±0,12	58,8±2,21
	СГ	0,32±0,004	16,1±0,23	20,4±1,12
25	ЧГ	0,55±0,003	26,2±0,12	48,8±1,51
	СГ	0,32±0,004	16,1±0,23	20,4±1,12

В норме до 11,2‰ печеночных клеток имели 2 ядра; двуядерность печеночных клеток выше этого показателя рассматривали как проявление регенерации. Аналогично изменениям митотического индекса (МИ) количество двуядерных гепатоцитов было наибольшим в первые 48 часов эксперимента при ЧГ и СГ (соответственно 59,3 и 19,6‰). Подобные изменения морфологических данных указывали также на нарастание регенераторной активности зрелых гепатоцитов. Появление гипертрофированных клеток в печени крыс с ЧГ свидетельствует о стимулирующем влиянии оставшейся части печени на внутриклеточную ее регенерацию. Максимальное значение данного параметра отмечалось через 72 часа от начала эксперимента (58,8±0,21‰).

Важным показателем восстановления органа является изменение его массы, о чем судили по массе регенерата печени и его регенераторном индексе (РИ). У оперированных крыс масса регенерирующей печени почти достигла ее уровня интактных животных через 7-сутки после операции, при котором РИ был 92,1%. У крыс после СГ, накопление массы оставшейся части органа происходило менее интенсивно по сравнению с оперированными, путем ЧГ животными. Зависимость РИ от времени наблюдения при ЧГ был прямым и положительным, чем при СГ, а на 3-и, 7-е, 14-е и 25-е часы оно отличалось достоверно значимо (табл. 4).

Таблица 4

Оценка регенераторной способности печени крыс в экспериментальных группах, М±SD

Группы	Масса животного, г)	Масса печени, г		Индекс регенерации (%) печени, ч			
		дооперационная	резецированная	24	72	168	336
ЧГ	254±16,3	12,6±0,73	8,9±0,61	45,7±3,5	64,6±6,6*	74,8±13,4	88,1±6,4*
СГ	246±18,4	12,6±0,73	11,4±0,52	22,4±1,8	32,1±8,8	41,1±12,7	34,8±8,4

Примечание. * – в таблице $p < 0,05$ по отношению к данным с СГ в соответствующие сроки исследования

При морфологическом исследовании срезов печени в течение первых дней после гепатэктомии выявлялись реактивные изменения паренхимы печени, типичные для травмы: сильно выраженный отек, очаговые кровоизлияния и изменения цвета печени, резкое расширение синусоидов, отдельных портальных сосудов и центральных вен, выраженный стаз в них элементов крови. На фоне выраженного полнокровия в системе воротной вены нарушалась архитектура долек. Балочная структура долек была нарушена, в некоторых дольках имелась фрагментация балок. Ядра гепатоцитов в этих фрагментах пикнотичны, некоторые из них окружены светлым ореолом, что можно расценивать как показатели некробиоза гепатоцитов. Зарегистрированы признаки «шоковой печени», т. е. стазы в капиллярах, отчетливая диффузная инфильтрация долек лейкоцитами, расширение синусоидов и белковая дистрофия гепатоцитов. Встречались также участки распадающихся безъядерных гепатоцитов, местами замещенных мелкофокусными лимфогистиоцитарными инфильтратами.

Через 72 часа отек исчезал, по всей толще оставшейся части органа появлялись признаки репаративных процессов, которые выражались в увеличении количества купферовских клеток, гипертрофии большинства гепатоцитов и их ядер, появлении в ядрах нескольких ядрышек, пролиферации гепатоцитов и увеличении количества двуядерных клеток, расширении желчных протоков и перестройке сосудистой системы.

Трансплантации ЭГ крысам с СГ оказывала значительный лечебный эффект, который выражался в повышении выживаемости животных. Максимальное продление жизнеспособности было зафиксировано на 4-е сутки: выживаемость животных с трансплантацией составила 85%, без нее – 39%. Разница между выживаемостью животных с трансплантацией ЭГ и без трансплантации составила 46%. К концу срока наблюдения на 7-е сутки выживаемость составила 40% против 11% в группе с ОПН без трансплантации, т. е. увеличилась в 3,6 раза.

В четвертой главе **«Изучение эффективности комбинированного применения трансплантации эмбриональных гепатоцитов и эрбисола при лечении острой печеночной недостаточности»** изучено влияние комбинированного применения трансплантации ЭГ и эрбисола на биохимические, иммунологические и морфологические показатели у крыс с экспериментальной моделью ОПН.

Поскольку при ОПН формируется вторичный иммунодефицит, патогенетически обоснованным, наряду с трансплантацией ЭГ, является комплексная терапия с использованием иммунокорректирующих препаратов. В связи с этим интерес представлял препарат эрбисол, обладающий одновременно иммуномодулирующим, гепатопротекторным и регенераторным действием. На основании полученных данных показана возможность комбинированного применения трансплантации аллогенных ЭГ

и гепатопротектора-иммунокорректора эрбисола при лечении ОПН в эксперименте.

При анализе состояния экспериментальных животных обращали внимание на такие клинические признаки как вялость, снижение болевого барьера, наличие клонических судорог и потеря контроля положения тела в пространстве. Исследование проводилось на 7-е и 14-е сутки эксперимента (рис. 8, 9).

Как показали результаты исследования, под действием CCl_4 у животных контрольной группы клинические показатели указывали на развитие ОПН. Так, на 7-е сутки эксперимента вялость отмечалась у 83,3% животных, снижение болевого барьера – у 50%, клонические судороги – у 33,3%, потеря контроля положения тела в пространстве – у 44,4%. К концу наблюдения, через 14 суток количество животных, у которых сохранялась вялость, уменьшилось на 33,3%, снижение болевого барьера – на 6,2%, потеря контроля положения тела в пространстве – на 13,1%, при этом количество крыс с клоническими судорогами увеличилось на 4,2%.

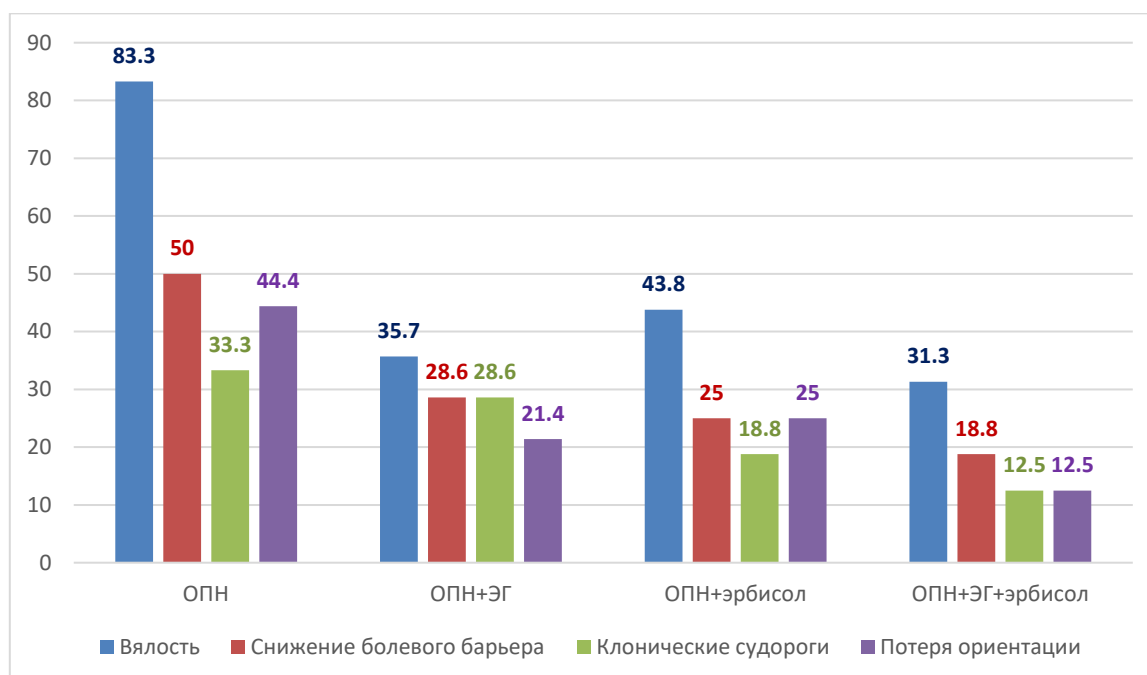


Рис. 8. Клинические признаки (%) у крыс на 7-е сутки эксперимента

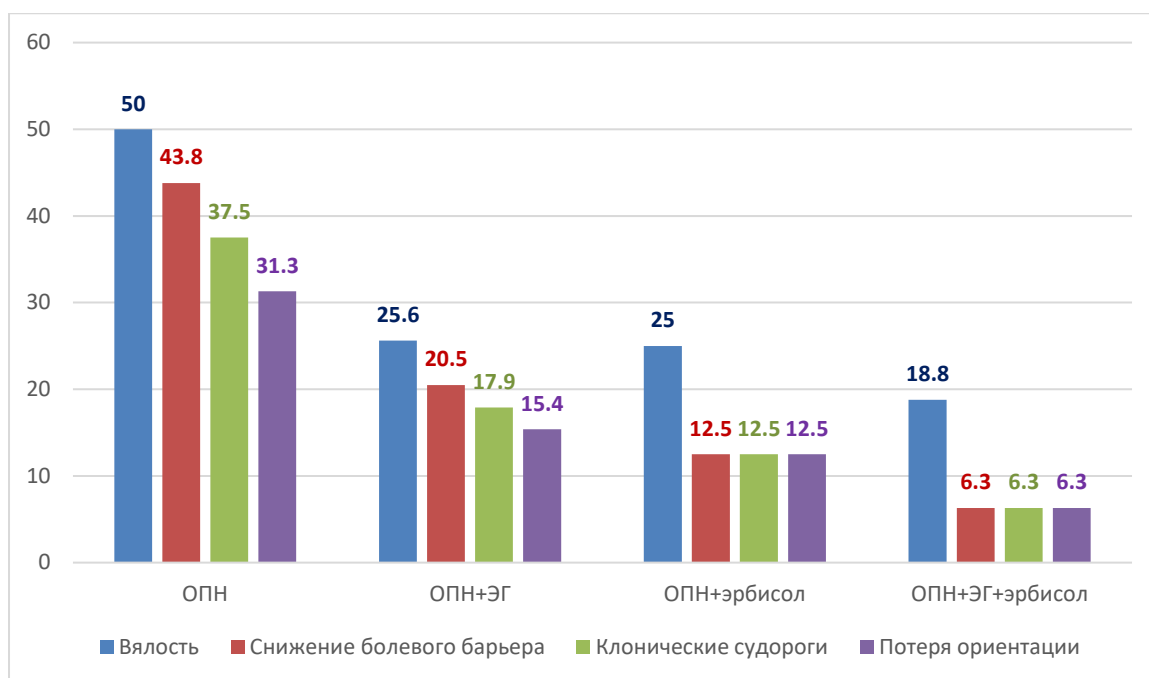


Рис. 9. Клинические признаки (%) у крыс на 14-е сутки эксперимента

В процессе развития ОПН, на 21-е сутки у животных наблюдается значительное угнетение антителообразования, которое проявляется в резком снижении антителообразующих клеток (АОК) в селезенке до 4700 ± 456 ($p < 0,001$). По сравнению со здоровыми животными количество АОК уменьшается в 4,1 раза, что составляет 24%. Коррекция ОПН трансплантацией ЭГ способствовала восстановлению иммунопоэза до 16500 ± 840 АОК в селезенке ($p < 0,001$). Применение эрбисола также оказывало стимулирующее действие на антителообразование, количество АОК составляло 14860 ± 524 . При комбинированном применении ЭГ и эрбисол оказывали еще более выраженное стимулирующее действие на антителогенез, количество АОК увеличилось до 17400 ± 260 АОК. По сравнению с контролем количество АОК увеличивалось до 90% и практически в 3 раза по сравнению с группой животных с ОПН (рис. 10).

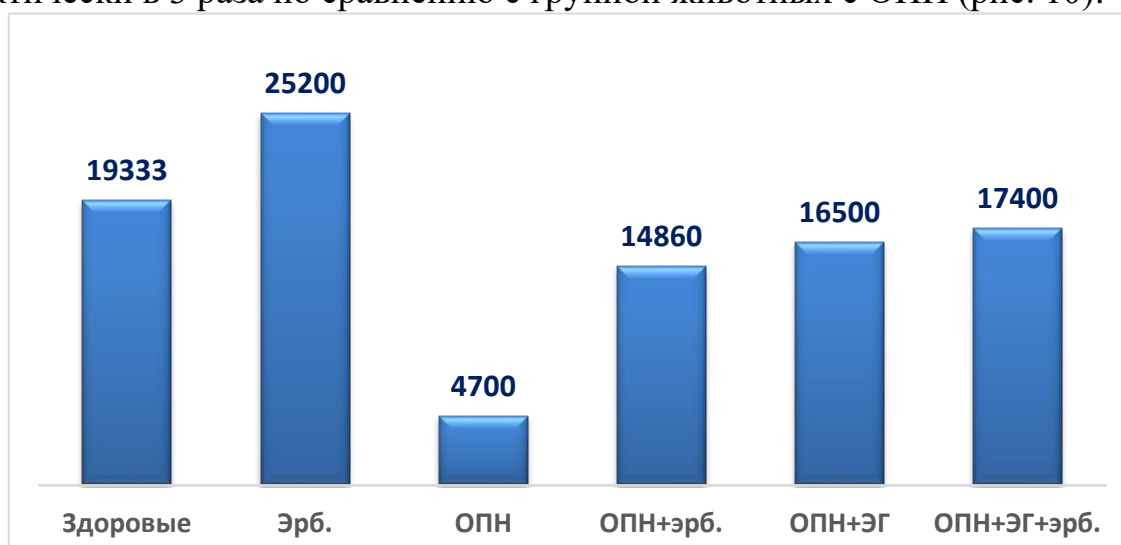


Рис. 10.Количество АОК в селезенке у животных разных групп.

Наши исследования показали, что в процессе формирования ОПН у мышей развивается глубокий иммунодефицит, проявляющийся в угнетении ФАН и увеличении количества ЦИК. ЭГ и эрбисол при их комбинированном применении оказывают выраженное иммунокорригирующее действие на параметры гуморального иммунитета за счет стойкой элиминации из кровяного русла ЦИК и активации ФАН. Трансплантация ЭГ и эрбисол при их комплексном использовании оказывают потенцирующий лечебный эффект, поэтому могут быть рекомендованы для лечения ОПН.

В следующей серии опытов изучались морфологические изменения в печени у животных с ОПН при комплексном применении трансплантации ЭГ и препарата эрбисол.

У животных с ОПН на 7-й день имели место центрлобулярные некрозы гепатоцитов, захватывающие различные площади печеночной дольки (рис. 11а). Структура ткани печени крыс на 21-й день эксперимента подвергалась значительным деструктивно-дистрофическим изменениям, выразившимся в увеличении площади некротизированных участков (10-15% от общей площади исследуемых участков печени). Деструктивные изменения гепатоцитов сопровождалось увеличением мезенхимально-клеточной реакции, особенно заметной в зонах портальных трактов, где обнаруживалось скопление мононуклеаров. Гепатоциты не образовывали трабекул, располагались беспорядочно, синусоиды были резко сужены. Отмечалось расширение крупных портальных трактов за счет разрастания стромы и заполнения ее воспалительным инфильтратом. Некоторые портальные тракты были с некротическими изменениями сосудов. Стенки таких сосудов слабо различались. Выявлялась деструкция желчных протоков.

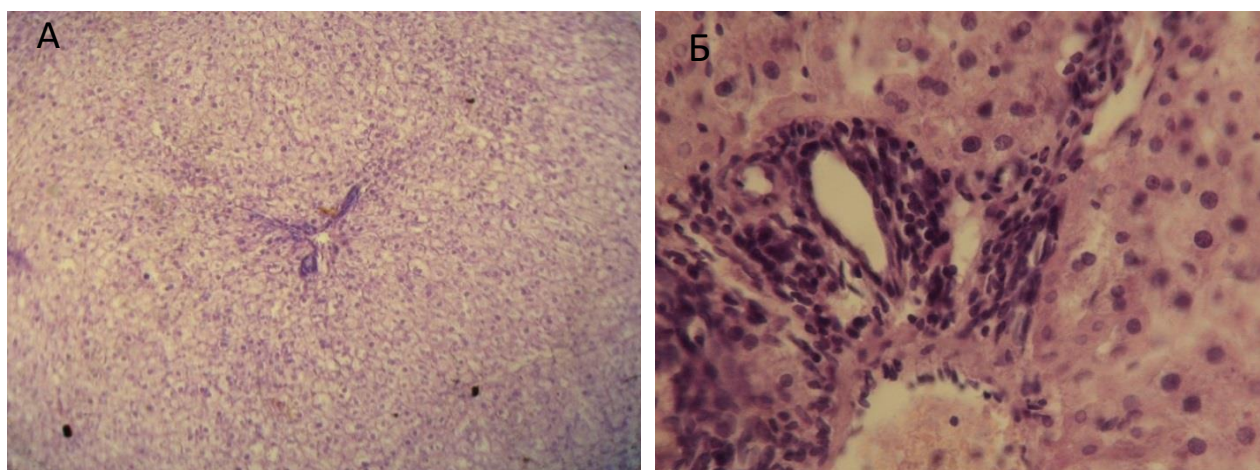


Рис. 11.Морфологическая картина печени крыс с ОПН. Структура печени с моделью ОПН на 7-е сут (а). Ув. 10×20. Структура печени с моделью ОПН на 21-е сут (б). Ув. 10×40.

В гепатоцитах имела место жировая и гидропическая дистрофия, а также воспалительные инфильтраты (рис. 11б). Следовательно, на использованной модели морфологически выявлялась картина острого поражения структуры печени, которая является гистологическим отображением ОПН.

Наиболее оптимальные результаты отмечались в группе животных с ОПН и комбинированным введением ЭГ и эрбисола на 7-е и 21-е сутки исследования. Просветы синусоидных капилляров и балочная структура очень четко просматриваются. Сохраняется гиперплазия синусоидных эндотелиоцитов. Отмечается тенденция к восстановлению структуры печени, при этом уже в ранние сроки лечения структура органа приближается к структуре в группе интактных животных: отмечается радиальное размещение печеночных балок, умеренное кровенаполнение центральных вен, ветвей воротной вены, синусоидов, отчетливо прослеживается характерный полиморфизм гепатоцитов (светлые и темные), большое количество светлых гепатоцитов в периферийных отделах долек (рис. 12а, б).

Таким образом, у животных с ОПН отмечаются выраженные морфологические изменения в печени, обусловленные распространенным некротическим процессом и выраженной воспалительной реакцией. При лечении ОПН введением ЭГ в целом наблюдается положительная динамика в виде регенерации клеток печеночной паренхимы и уменьшения воспалительной реакции, которые в группе животных, леченных эрбисолом, выражены меньше. При сочетанном применении ЭГ и эрбисол потенцируют действие друг друга, что выражается в интенсивной пролиферации гепатоцитов и гипертрофии и полиплоидизации ядер гепатоцитов, отмечается раннее восстановление структуры и массы поврежденной печени.

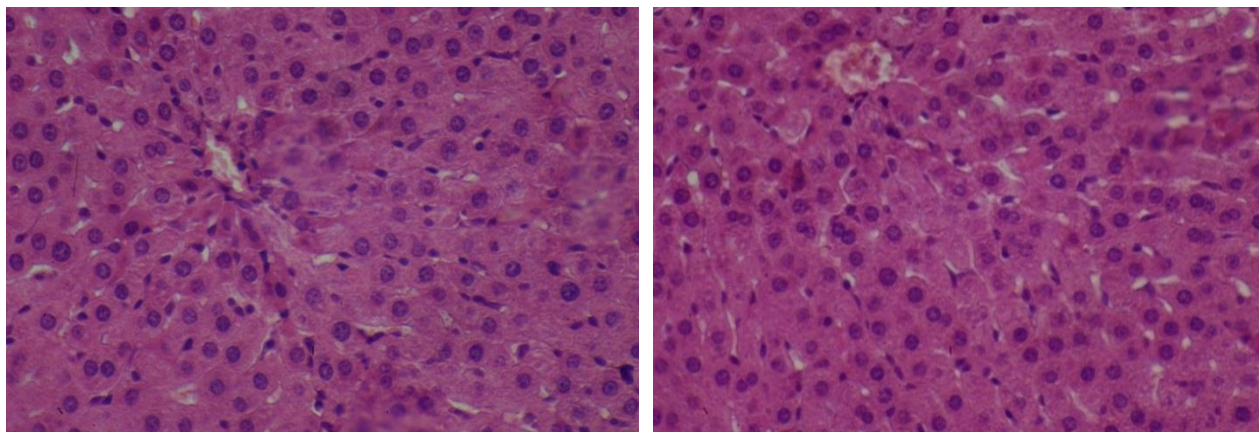


Рис. 12. Морфологическая картина печени крыс с моделью ОПН и комбинированным введением ЭГ и эрбисола на 7-е (а) и на 21-е сут. (б). Ув.10×40. Окраска гематоксилином и эозином.

Комбинированная терапия аллотрансплантацией ЭГ и иммуногепатокорректором эрбисол способствует повышению эффективности регенерации печени, стимулирует репаративный процесс, при котором в процессе лечения происходит значительное восстановление

поврежденной ткани печени, что обосновывает целесообразность использования данной схемы при лечении ОПН.

В механизме лечебной эффективности ЭГ лежат такие их свойства, как продуцирование специфических органотропных факторов регенерации печени и дезактивация токсических метаболитов, а эрбисола – гепатопротекторное действие.

Результаты лечения ОПН комбинацией эрбисола и трансплантацией ЭГ в эксперименте делают целесообразным их использование в клинической практике.

Проведенные исследования показали, что трансплантированные гепатоциты включаются в метаболические и детоксицирующие процессы, нормализуют биохимические показатели, снижают деструкцию в органе, а также благоприятствуют развитию репаративных процессов в печени реципиента. Это достигается путем изменения гуморальных и молекулярных механизмов за счет секреции факторов пролиферации, что также является критерием оценки функциональной активности ЭГ.

В пятой главе диссертации **«Разработка программы прогнозирования для оценки острой печеночной недостаточности в эксперименте»** приведены математические расчеты диагностической значимости клинико-биохимических показателей (K_{D3j}) и их весов (W_j) в обобщенном описании состояния печени при экспериментальной модели ОПН токсического генеза. На их основании разработана программа расчета прогноза исхода состояния экспериментального животного с ОПН в зависимости от значений биохимических показателей его крови и создания электронного архива фигурирующих данных (№ DGU 20160441 от 02.08.2016 г.).

Таблица 5.

Доверительные границы значений функционала ($D\xi T$) обобщенного описания отклонения состояния от референсного при исследуемых состояниях в динамике

Границы и значения ξ	$D\xi T$		
	Значения по T		
	начало	7-е сут	14-е сут
$D\xi T$ min (интактные здоровые)	0,130	0,130	0,130
$D\xi T$ max (интактные здоровые)	0,152	0,152	0,152
$D\xi T$ min (ОПН)	2,125	1,516	1,768
$D\xi T$ max (ОПН)	2,193	1,689	1,875
$D\xi T$ min (ОПН+ЭГ)	2,092	1,096	0,987
$D\xi T$ max (ОПН+ЭГ)	2,227	1,392	1,157

Динамика доверительных интервалов интегральных оценок состояний на фоне альтернативных подходов к лечению ОПН (рис. 13, табл. 5) наглядно указывает на достоверное различие протекания процесса лечения по двум сравниваемым вариантам. При этом преимущество при лечении ОПН у крыс имеет трансплантация культивированных эмбриональных гепатоцитов.

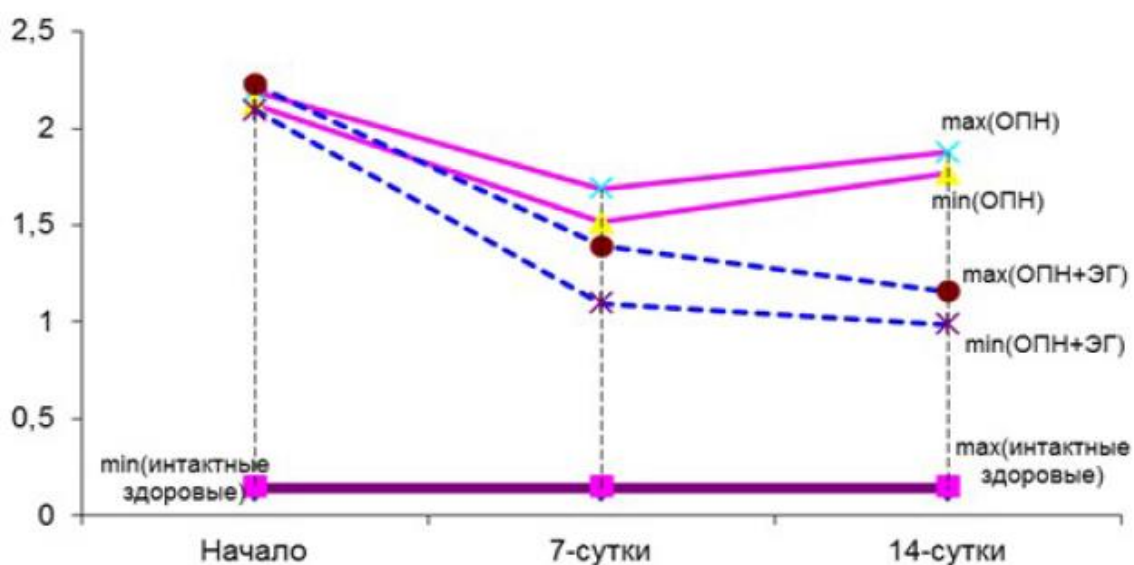


Рис. 13. Динамика доверительных интервалов интегральных оценок состояний на фоне применения клеточной терапии.

Разработана программа расчета прогноза исхода состояния экспериментального животного с ОПН в зависимости от значений биохимических показателей его крови и создания электронного архива фигурирующих данных (№ DGU 20160441 от 02.08.2016 г.).

Расчет производится на основе математической модели

$$\text{nint}(K) = \text{nint}(e^{\text{logit}/(1+e^{\text{logit}})}),$$

где $\text{logit} = (0,07549X_1 + 0,03527X_2 - 0,233X_3 + 1,5873X_4 + 0,007536X_5 + 0,03719X_6 + 0,05267X_7 - 0,06593X_8 - 0,1009X_9 - 0,3253X_{10} - 42,8144)$,

построенной на основании результатов настоящего проекта (nint – округление до целого числа). Результатом расчета может быть 0 (выживание) или 1 (смерть). Также вырабатывается процент надежности рассчитанного прогноза по рекуррентной формуле:

$$P_n = \begin{cases} \text{Round}(100*(1-K);2), & \text{если } \text{nint}(K)=0 \\ \text{Round}(100*K;2), & \text{если иначе;} \end{cases}$$

Здесь $\text{Round}(a;2)$ – округление числа a до сотых, т.е. дробное число с двумя цифрами после запятой. На контрольной выборке из 70 наблюдений модель показала 100% адекватность, т. е. коэффициент аппроксимации был равен единице. У 52 экспериментальных животных $\text{nint}(K)$ равнялся нулю, эти животные в дальнейшем выздоровели. У 18 крыс $\text{nint}(K)$ показал значение 1, что в дальнейшем было подтверждено наступлением у всех поголовно летального исхода.

Дальнейшие исследования проводились у 30 экспериментальных крыс, из которых 10 были практически здоровыми и до конца наблюдений оставались интактными (контроль). ОПН была спровоцирована у 20 крыс, 10 из которых поддерживались питанием, еще 10 животных лечили трансплантацией гепатоцитов в их печень (ОПН+ЭГ). В обеих группах определяли биохимические показатели крови в начале эксперимента, через 7 и 14 суток. Во всех временных моментах производились расчеты $\text{nint}(K)$.

Для всех животных контрольной группы в рассматриваемые дни модель со 100% надежностью прогнозирует выздоровление (значение 0). В группе с ОПН в стартовый день для 10% животных модель прогнозирует выздоровление, для 90% – смерть (значение 1). На 7-е и 14-е сутки для 100% животных прогнозируется летальный исход (рис. 14).

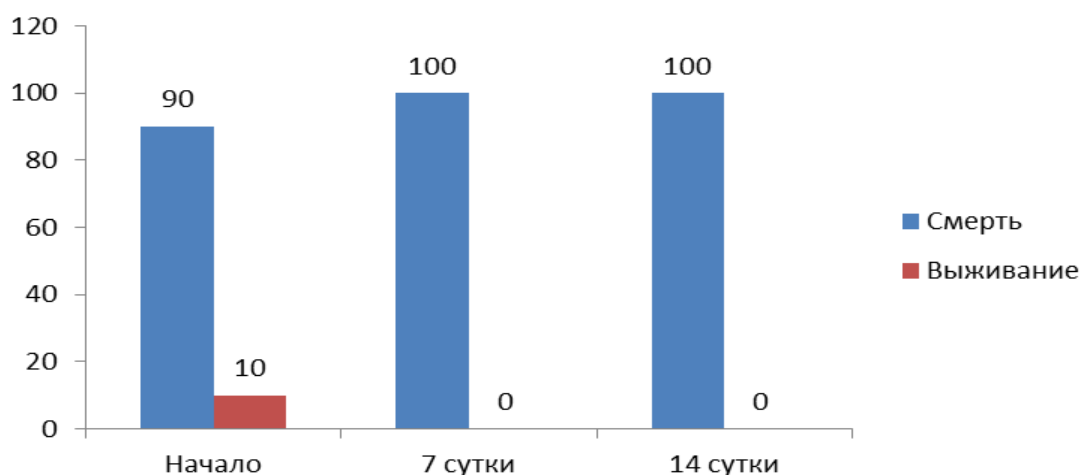


Рис. 14. Прогноз исхода ОПН без лечения.

В группе ОПН+ЭГ тоже в стартовый день для 10% животных модель прогнозирует выздоровление, для 90% – смерть со 100% надежностью. На 7-е сутки для 40% животных с 99,56% надежностью прогнозируется выздоровление, для остальных 60% с 65,02% надежностью – смерть. Из числа спрогнозированных летальный исход в одном случае надежность прогноза равнялась 17,86%, в другом 9,41%, что свидетельствует о колебании модели в сторону прогнозирования улучшения состояния. На 14-е сутки наблюдения 100% животных группы ОПН+ЭГ с 99,49% надежностью модель прогнозирует выживание, что позволяет говорить о существенном улучшении их состояния при данной тактике лечения (рис. 15).

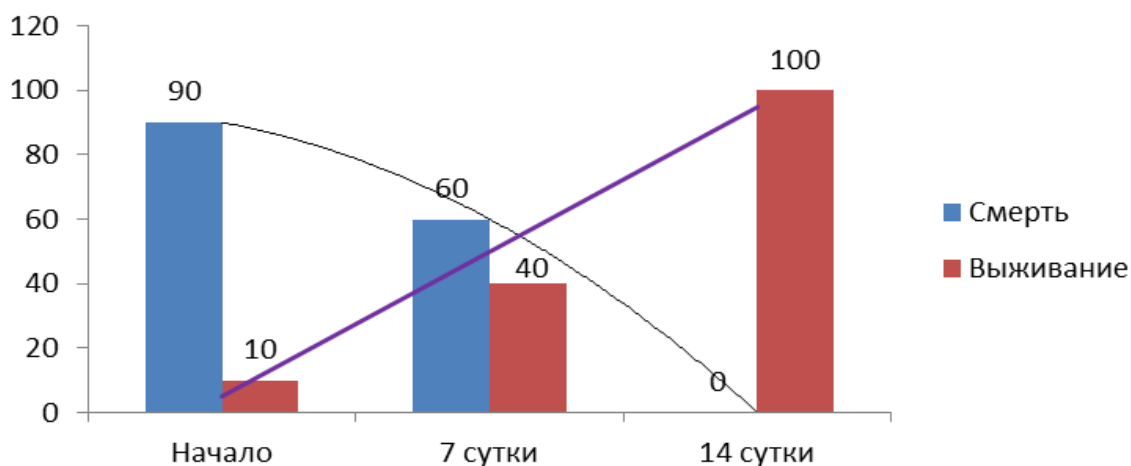


Рис. 15. Прогноз исхода ОПН при трансплантации ЭГ.

На основании «опознавания» характерных изменений соотношений биохимических показателей с использованием стандартных математических методов можно оценить степень специфического отражения на них активности отдельных звеньев иммунологических реакций.

Построение адекватной и эффективной с вычислительной точки зрения имитационной модели, отражающей динамику изменений биохимических параметров и ее влияние на смертность при ОПН, несмотря на сложность и

трудоемкость задачи, в нашей программе с использованием логистической регрессионной модели вполне осуществима. При этом доступные экспериментальные данные математически правильно описаны количественным способом.

Предложенная программа прогнозирования исхода заболевания у крыс, использующая лабораторные показатели крови (АСТ, ЩФ, общий билирубин, мочевины и креатинин), является перспективной разработкой.

Учитывая ее точность в предсказании краткосрочного выживания крыс с ОПН, модель терминальной стадии заболевания печени может служить в качестве полезного инструмента при принятии решения в отношении экспериментальных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан метод получения культивированных ЭГ с высоким процентом жизнеспособных клеток. Трансплантации культивированных ЭГ при лечении ОПН у животных способствует улучшению клинических, биохимических параметров: у животных нормализуется белковый, углеводный, пигментный и ферментный обмен, повышается процент выживаемости.

Трансплантация культивированных ЭГ способствует улучшению иммунного статуса у животных с ОПН с тенденцией к нормализации показателей гуморального иммунитета: достоверно повышается процесс антителообразования и фагоцитарной активности нейтрофилов, снижается концентрация циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Происходит статистически значимое восстановление числа клеток в центральном (тимус) и периферических (селезенка, лимфатические узлы) органах иммунитета.

Развитие ОПН у животных сопровождается резким увеличением уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, который стабилизируется и имеет тенденцию к восстановлению при трансплантации культивированных ЭГ.

Комплексное применение трансплантации культивированных ЭГ и препарата эрбисол на модели ОПН оказывает потенцирующий лечебный эффект, а также выраженное иммунокорректирующее действие на параметры гуморального иммунитета за счет снижения содержания циркулирующих иммунных комплексов и повышения фагоцитарной активности нейтрофилов.

При морфологическом изучении печени животных с экспериментальными моделями ОПН выявлено преобладание явлений жировой дистрофии и некроза. Трансплантация культивированных ЭГ оказала на печеночную ткань регенерирующее воздействие.

Выявлено, что между изменениями общих биохимических и иммунологических показателей животных с ОПН существует статистически достоверная корреляционная связь, имеющая специфические отличия для отдельных звеньев иммунитета.

На основании результатов исследования разработана программа

прогнозирования исхода острой печеночной недостаточности в эксперименте.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.63.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN RESEARCH CENTER
OF EMERGENCY MEDICINE**

REPUBLICAN RESEARCH CENTER OF EMERGENCY MEDICINE

MIRZAKULOV AKMAL GAFURJANOVICH

**STUDY OF PATHOGENESIS AND POSSIBILITIES OF USING
CULTURED HEPATOCYTES TRANSPLANTATION IN THE
TREATMENT OF ACUTE LIVER FAILURE**

14.00.40 – emergency medicine

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

TASHKENT – 2020

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation has been registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with the number B2020.4.PhD/Tib596

The dissertation has been done in the Republican Research Center of Emergency Medicine.

Abstract of the doctoral dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) has been posted on the website of the Scientific Council (www.emerg-centre.uz) and the information – educational portal «Ziyonet» at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Khadjibaev Farkhod Abdukhakimovich
Doctor of Medical Sciences

Official opponents:

Aripova Nazira Uktamovna
Doctor of Medical Sciences

Kamalov Zainitdin Sayfutdinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

The leading organization:

Tashkent Institute of Post-Education Doctors

Defence will take place « 8th » January 2021 at 12⁰⁰ at the meeting of the scientific council number DSc.04/30.12.2019.Tib.63.01 at the Republican Research Centre of Emergency Medicine (Address: 2, Kichik halqa yoli str., 100115, Tashkent Uzbekistan. Phone/fax: (+99878) 150-46-00, +998(78)150-46-05, e-mail: emerg-centre.uz).

The dissertation is available in the Information-resource centre of Republican research centre of emergency medicine (is registered under №) (Address: 2, Kichik halqa yoli str., 100115, Tashkent Uzbekistan. Phone/fax: (+99878) 150-46-00, +998(78)150-46-05).

Abstract of the dissertation sent out on « 25th » December 2020 y
(Protocol of mailing № 05 from « 25th » December 2020 y.)



A.M. Khadjibaev

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

D.A. Alimov

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

B.K. Altiev

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

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is to analyze immunopathogenesis and to develop complex therapy for transplantation of cultured embryonic hepatocytes in the treatment of acute liver failure in experiment.

The object of the study were experimental animals (rats, mice) in which acute liver failure was simulated with subsequent allo- and xenotransplantation of cultured embryonic hepatocytes. The work was carried out on the basis of the experimental department of the Republican Research Center of Emergency Medicine (RRC EM).

The scientific novelty of the research is as follows:

- the analysis of the effectiveness of the use of allogeneic and xenogenic cultured embryonic hepatocytes in the treatment of acute liver failure in the experiment was carried out based on the results of complex studies;

- the mechanisms of immunopathogenesis, the formation and manifestation of disorders of immune, biochemical and morphological processes in the development of acute liver failure of various origins in the experiment have been shown;

- a significant increase in the phagocytic activity of neutrophils and the process of antibody production, a decrease in the level of circulating immune complexes and proinflammatory cytokines during the transplantation of cultured embryonic hepatocytes to animals with acute liver failure were revealed for the first time;

- an evident detoxification and immunocorrective effect of the combined use of cultured embryonic hepatocytes and "Erbisol" agent in animals with acute liver failure was established for the first time;

- a computer program for calculating the prediction of the outcome of an experimental animal with acute hepatic failure in an experiment, depending on the effect of therapeutic measures in the presence of reference ranges was developed for the first time.

Implementation of research results According to the results of scientific research:

- a certificate for the program of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan: "Program for calculating the forecast of the outcome of the state of an experimental animal with acute liver failure" (No. DGU03948, 2016) has been received;

- a methodological manual "Method of obtaining embryonic hepatocytes", 2016 was released;

- methodological recommendations "A method of modeling acute liver failure depending on the severity", 2020 were issued;

- the monograph "Transplantation of embryonic hepatocytes in the treatment of acute liver failure in experiment", 2018 was published.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, an appendix and a list of cited literature. The volume of the text material is 137 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Ўбўлим (Їчасть; Їpart)

1. Хаджибаев А.М., Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Мирзакулов А.Г., Ахмедова Р.К. Роль цитокинов в патогенезе острой печеночной недостаточности // Вестник экстренной медицины, 2013, №4, с. 94-99. (14.00.00, №11)
2. Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Ахмедова Р.К., Мирзакулов А.Г. Влияние трансплантации эмбриональных гепатоцитов на продукцию интерлейкинов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте // Журнал Теоретической и клинической медицины. 2013.- №5.с. 24-28.(14.00.00, №3)
3. Мадаминов А.А., Залялова З.С., Ахмедова Р.К., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Абдувалиева Ч.М. Морфологический анализ эффективности внутрибрюшинной трансплантации различных видов фетальных гепатоцитов при лечении печеночной недостаточности у крыс // Вестник экстренной медицины, 2014, №1, с. 76-79.(14.00.00, №11)
4. Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Ахмедова Р.К., Мирзакулов А.Г. Влияние комплексной терапии с применением трансплантации гепатоцитов и эрбисола на антителообразование при острой печеночной недостаточности // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2014, №5, с. 143-147.(14.00.00, №15)
5. Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Мадаминов А.А. Влияние эмбриональных гепатоцитов и эрбисола на показатели гуморального иммунитета у животных с острой печеночной недостаточностью // Инфекция, иммунитет и фармакология, 2014, №6, с. 117-121.(14.00.00, №15)
6. Хаджибаев А.М., Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Ахмедова Р.К., Мирзакулов А.Г., Залялова З.С. Морфологическое изучение регенеративно-репаративного процесса печени на модели острой печеночной недостаточности при комплексном применении трансплантации гепатоцитов и препарата эрбисола // Вестник экстренной медицины, 2014, №4, с. 57-61.(14.00.00, №11)
7. Мадаминов А.А., Уразметова М.Д., Мирзакулов А.Г. Изучение регенеративного процесса печени на модели гепатэктомии у крыс на фоне иммуномодулирующего воздействия эрбисолом // Журнал теоретической и клинической медицины, 2015, №2, с. 9-16. (14.00.00, №3)
8. Мадаминов А.А., Уразметова М.Д., Ахмедова Р.К., Мирзакулов А.Г. Разработка компьютерной программы имитационного моделирования фульминантной печеночной недостаточности в эксперименте у

- животных // Материалы международной научно-практической конференции: современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий. Журнал теоретической и клинической медицины, 2015, №4, с. 68-71. (14.00.00, №3)
9. Хаджибаев А.М., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Ахмедова Р.К. Иммунологический мониторинг при комплексном лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте // Материалы международной научно-практической конференции: современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий. Журнал теоретической и клинической медицины, 2015, №4, с. 97-100. (14.00.00, №3)
10. Мадаминов А. А., Мирзакулов А. Г., Уразметова М. Д., Ахмедова Р. К. Корреляционный анализ иммунологических и биохимических параметров у животных с острой печеночной недостаточностью при трансплантации гепатоцитов в эксперименте // Журнал теоретической и клинической медицины, 2015, №6, с. 11-16. (14.00.00, №3)
11. Хаджибаев А.М., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Ахмедова Р.К. Применение различных видов эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте // Сборник Международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем» (Астрахань, 25 июля 2016 г.), выпуск 1, с.123-128.
12. Уразметова М.Д., Мирзакулов А.Г., Хаджибаев Ф.А., Ахмедова Р.К. Анализ иммунопатогенеза и коррекция острой печеночной недостаточности в эксперименте // Сборник Международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем» (Астрахань, 25 июля 2016 г.), выпуск 1, с. 128-133.
13. Касимов Х.М., Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Сабирова Ф.М. Обобщенная оценка состояний животных с острой печеночной недостаточностью через клинико-биохимические показатели и исследование эффективности лечебных воздействий при наличии референсных диапазонов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии, том 1, №2, 2016, Украина, с. 322-326. (14.00.00, №17)
14. Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Мирзакулов А.Г. Сравнительная оценка применения различных видов эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности // Вестник экстренной медицины, 2017г., том XI (3), стр. 79-82. (14.00.00, №11)
15. Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Мирзакулов А.Г. Анализ показателей иммуногенеза при алло- и ксенотрансплантации эмбриональных гепатоцитов // Вестник экстренной медицины, 2018г., том 11, №2, стр. 57-62. (14.00.00, №11)
16. Urazmetova M.D., Khadjibaev F.A., Mirzakulov A.G. The effect of human

embryonic hepatocytes on biochemical indices at acute hepatic failure in the experiment // American journal of medicine and medical science, 2019, 9(1), p.20-27. (14.00.00, №2)

17. Хаджибаев Ф.А., Уразметова М.Д., Мирзакулов А. Г. Показания и противопоказания к трансплантации культивированных гепатоцитов у больных с тяжелым поражением печени // Журнал теоретической и клинической медицины, 2020, №1, с. 62-67. (14.00.00, №3)

II бўлим (II часть; Part)

18. Хаджибаев А.М., Уразметова М.Д., Мирзакулов А.Г. Влияние эмбриональных гепатоцитов на органы иммунитета при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте // Материалы III съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, 29-30 октября 2015 г.), с.388-389.
19. Уразметова М.Д., Мадаминов А.А., Мирзакулов А.Г., Ахмедова Р.К. Изучение корреляционной зависимости биохимических и иммунологических показателей при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте // Материалы III съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, 29-30 октября 2015 г.), с. 395-396.
20. Уразметова М.Д., Вервекина Т.А., Убайдуллаева В.У., Мирзакулов А.Г. Морфологические изменения печени при желчной гипертензии в эксперименте // Материалы III съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, 29-30 октября 2015 г.), с. 396.
21. Мирзакулов А.Г. Динамика биохимических и иммунологических параметров крови на экспериментальной модели механической желтухи // Материалы III съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана (Ташкент, 29-30 октября 2015 г.), с. 406-407.
22. Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Ахмедова Р.К. Морфологическая картина печени у животных с острой печеночной недостаточностью при трансплантации эмбриональных гепатоцитов // Сборник V Ежегодной Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 29-30 апреля 2016 г.), Medical review, Vol. 3, с. 83-84.
23. Уразметова М.Д., Мирзакулов А.Г., Хаджибаев Ф.А., Мадаминов А.А. Реакция организма животных с острой печеночной недостаточностью при трансплантации эмбриональных гепатоцитов // Сборник V Ежегодной Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 29-30 апреля 2016 г.), Medical review, volume 3, с. 106-107.
24. Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А., Влияние

трансплантации гепатоцитов на развитие и течение иммунопатологического процесса у животных при острой печеночной недостаточности. // Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Минск, 14-16 сентября 2016 г.), с. 76-77.

25. Мирзакулов А.Г., Уразметова М.Д., Хаджибаев Ф.А. Комплексная оценка эффективности трансплантации гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности у животных // Материалы XXIII Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Минск, 14-16 сентября 2016 г.), с.77-78.

26. Urazmetova M.D., Khadjibaev F.A., Mirzakulov A.G. Advantages of obtaining embryonic hepatocytes by own experimental technique // Abstracts of the XVIII international Euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology 11-14 September 2019, Baku, Azerbaijan, P.211

Методические пособия и рекомендации

27. Способ получения эмбриональных гепатоцитов. Методическое пособие. Ташкент 2016, №8н-р/ 99.

28. Способ моделирования острой печеночной недостаточности в зависимости от степени тяжести. Методические рекомендации. Ташкент 2020, №8н-р/64.

Монография

29. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов при лечении острой печеночной недостаточности в эксперименте. Монография. Ташкент 2018.

*Выражаю благодарность научному руководителю доктору медицинских наук **Хаджибаеву Фарходу Абдухакимовичу** за помощь в планировании и организации исследования, в формировании научного подхода при анализе и обсуждении полученных данных.*

*Благодарю научного консультанта доктора медицинских наук, профессора отдела экспериментальной медицины с морфологией Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи **Уразметову Маису Дмитриевну** за постоянно оказываемую помощь при выполнении диссертационной работы.*

Автореферат «Тошкент Тиббиёт академияси хабарномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табоғи: 3. Адади 100. Буюртма № 212.

Гувоҳнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.