

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

Қўлёзма ҳуқуқида
УДК: 615.361.4-616.003-092

СУЛТАНОВА Умида Абдусаматовна

**АПЛАСТИК АНЕМИЯДА ЖИГАР ФУНКЦИОНАЛ-МЕТАБОЛИК
КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ БУЗИЛИШИ ВА УЛАРНИ СУКЦИНАСОЛ
БИЛАН КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ**

14.00.29 – гематология ва қон қуйиш

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини
олиш учун ёзилган диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2010

Илмий иш ЎзР ССВ Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида бажарилган

Илмий раҳбар:

ЎзРда хизмат кўрсатган фан арбоби,
тиббиёт фанлари доктори, профессор
КАРИМОВ Хамид Якубович

Расмий оппонентлар:

тиббиёт фанлари доктори
ФАРМАНКУЛОВ Хамид Касымович
биология фанлари доктори, профессор
ХОДЖИМЕТОВ Абдугафур Ахатович

Етакчи ташкилот:

РТФА Гематология илмий маркази

Диссертация « ____ » « _____ » 2010 йил соат ____ да Тошкент тиббиёт академияси қошидаги Д 087.09.02 рақамли Бирлашган ихтисослашган кенгаш йиғилишида ҳимоя қилинади. Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси, 2.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси кутубхонасида танишиш мумкин.

Автореферат « ____ » « _____ » 2010 йилда тарқатилди.

Бирлашган ихтисослашган кен-
гаш илмий котиби, биология
фанлари доктори, профессор

Юлдашев Н. М.

ИШНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Апластик анемия (АА) илиқда аплазия ривожланиши оқибатида юзага келадиган илиқда қон хужайраларининг хосил бўлишининг етишмовчилиги ва чуқур панцитопения билан тавсифланувчи касалликдир [Воробьев А.И., 2005]. Кучли анемия, кучаяётган геморрагик синдром, оғир инфекцион асоратлар АА билан, айниқса унинг оғир шакли билан оғриган беморлар ўлимининг сабаби бўлиб, унинг частотаси 30-45% ни ташкил қилади [Смирнова Е.А. ва ҳамм., 2002]. АА нинг патоморфологик асоси бўлиб илиқнинг қон хосил қилувчи фаоллигининг кескин пасайиши ва унинг ёғ тўқимаси билан алмашилиши ҳисобланади. Касалликнинг частотаси йилига 1 млн. аҳолига 5-10 ҳолатни ташкил қилади. АА нинг келиб чиқишини бемор яшаб турган худудга (кўпроқ Шарқда кузатилади) ҳамда ёшга (кўпроқ 2-10 ёшлар орасида ва 25 ёшларда кузатилади) боғлиқлиги аниқланган [Абдулкадиров К.М., 2004].

Орттирилган АА нинг этиологияси ҳамон тортишувлар предмети бўлиб қолмоқда. Охириги йилларда бунда турли вирусларнинг роли таҳлил қилинмоқда, уларда қон яратувчи тизимнинг бирламчи хужайраларини зарарлаш ҳамда уларни иммунологик йўл билан емирилишини индукциялаш қобилияти мавжудлиги исботланди. Доимо таҳлил қилинаётган вирус агентлари рўйхатида албатта гепатотроп вируслар ҳам қолмоқда. Нашр қилинган ишларга мувофиқ, Фарб мамлакатларида 2-5%, Шарқда эса – 24% беморларда аплазиядан олдин гепатит келади. Аплазиянинг ривожланиши ва гепатитнинг клиник кўринишларининг бошланиши ҳамда АА ривожланиши орасидаги фарқ, ўртача, 9 ҳафтани (1,5 дан 3 ойгача) ташкил қилади [Богачева Н.Ю. ва ҳамм., 1999; Михайлова Е.А. ва ҳамм., 1999; Новичкова Г.А. ва ҳамм., 2006; Brown K.E. et al., 2002; Andreana A. et al., 2004; Honkaniemi E. et al., 2007]. Ушбу касалликларлар биргалиқда келганда яшовчанлик даражаси жуда пастдир, 90% дан ошиқ беморлар диагноз қўйилгандан сўнг биринчи йилиёқ ўладилар. Постгепатит АА нинг оғир шаклида яшовчанлик медианаси 6 ойни ташкил қилади, илик трансплантацияси ўтказилганда 5-йиллик яшовчанлик 40-80% га ортади. Тадқиқотчиларнинг бу муаммога кенг қизиқишларига қарамай, постгепатит АА нинг ривожланиши механизми ва уни даволаш алгоритми ҳали ҳам тўлиқ ҳал қилинмаган. Шу билан бирга АА ли беморларда эритроцит ва тромбоцитлар трансфузиясини кўп марта ўтказилиши оқибатида гепатит ривожланиши мумкин [Куликова О.В. ва ҳамм., 2002].

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Орттирилган АА нинг патогенези мультифакториал патофизиологик механизмлар билан тавсифланади. Ушбу патологияда DR-2 ва DRw3 тизимининг II синф антигенларининг аниқланишининг юқори частотаси АА га генетик мойиллик имконияти мавжудлигига ишора қилади. Кўп ҳолатларда АА ривожланишининг асосида аутореактив Т-лимфоцитлар орқали юзага келадиган қон хосил бўлиш жараёнини эзилиши ётади, деб ҳисобланади [Ольшанская Ю.В. ва ҳамм.,

2006; Honkaniemi E et al., 2007]. Бунинг тасдиғи антилимфоцитар глобулин билан иммуносупрессив даволашнинг замонавий дастури қўлланилганда 40-80% беморларда кузатиладиган касаллик ремиссияси ҳисобланади [Михайлова Е.А., 2001; Савченко В.Г., 2002]. АА да гемопоздни носамарадорлигининг етакчи патологик занжири илик хужайраларининг, айниқса гранулоцитар ва эритроид қаторининг ёш хужайраларининг юқори апоптози ҳисобланади [Соколинский Б.З., 1999; Шишина Р.Н., 2000; Богачева Н.Ю. ва ҳамм., 2003]. Бу, кўп ҳолларда, тромбоцит концентратлари трансфузияларига референтликни ривожланишига олиб келади [Куликова О.В. ва ҳамм., 2002].

Охирги йилларда аплазиянинг ривожланишида энергетик дефицитнинг етакчи роли ҳақидаги гипотеза ўз тасдиғини топмоқда. Дизметаболик бузилишлар оқибатида организмда моддалар алмашинувининг оралик маҳсулотлари тўпланади, эндоген интоксикация (ЭИ) ривожланади. ЭИ ни беморлар ҳолати оғирлигининг ҳамда детоксикацион терапиянинг турли ҳилларини тавсия қилиш лозимлигининг муҳим критерияси сифатида қарашади [Дементьева И.И., 2003]. ЭИ нинг лаборатор диагностикаси патологик жараёни генерализациясига олиб келувчи локал зарарланган ўчоқдан токсинларни қон плазмасига чиқиши орқали юзага келувчи токсимияни аниқлашга асосланган. ЭИ нинг етарли даражадаги универсал кўрсаткичи бўлиб, зарарланган тўқималарда ҳамда қон плазмасида қонга протеолитик ферментлар чиққанда юзага келадиган протеолиз жараёни натижасида ҳосил бўладиган ўрта массали молекулалар (ЎММ) миқдори ҳисобланади [Гаврилов В.Б. ва ҳамм., 1999].

Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида (Г ва ҚҚ ИТИ) қаҳрабo кислотаси тузлари асосида “Сукцинасол” гемокорректори яратилган. У қон йўқотишнинг турли шаклларида, шок ҳолатида ва интоксикацияларда энергетик алмашинувни самарали нормаллаштиради (ЎЗР патенти № 4106). Қон ўрнини босувчи воситалар таркибига қаҳрабo кислотасини киритиш турли интоксикацияларда гемодинамика ва гемостазни яхшилади.

Аммо экспериментал АА да жигарнинг функционал-метаболик параметрларини бузилиши хусусиятлари ҳамда ушбу кўрсаткичларга дезинтоксикацион восита сифатида “Сукцинасол”нинг таъсири ўрганилмаган.

Диссертация ишининг ИТИ мавзулар режасига боғлиқлиги. Иш ЎЗР Г ва ҚҚ ИТИнинг ИТИ режасига асосан фундаментал грант (2006-2009 йй.) лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Апластик анемияда жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларининг бузилиши ва эндоген интоксикациянинг ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва уларни янги дезинтоксикацион восита сукцинасол билан коррекциялаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

1. Экспериментал апластик анемиянинг ривожланиши динамикасида ва Сукцинасолни қўллагандан сўнг жигарнинг функционал-метаболик параметрларини ўрганиш.

2. Экспериментал апластик анемиянинг ривожланиши динамикасида ва гемокорректор киритилгандан сўнг жигар ва қонда ёғларнинг пероксидланиш жараёнлари ва антиоксидант ҳимоя (АОҲ) ҳолатини аниқлаш.

3. Экспериментал апластик анемиянинг ривожланишида эндоген интоксикацияни йўқотишда Сукцинасолнинг таъсирини баҳолаш.

4. Апластик анемияли беморлар жигарининг функционал-метаболик параметрларининг бузилиши хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Шиншилла зотли 42 қуён, жигари зараланмаган ва зарарланган апластик анемияли 45 бемор, илик аплазияси, жигарнинг зарарланиши, «Сорбилакт» дезинтоксикацион препарати, «Сукцинасол» гемокорректори, периферик қон, илик, жигар гомогенати.

Тадқиқот усуллари. Цитологик, биокимёвий, статистик.

Ҳимояга олиб чиқилаётган асосий ҳолатлар:

1. Сурункали бензол интоксикацияси қуёнларда яққолик даражаси захарлаш давомийлигига боғлиқ бўлган илик аплазиясини чақиради. Илик аплазиясининг шаклланишида жигарнинг структур-функционал параметрлари бузилади, периферик қон ва жигарда АОҲ ферментлари фаоллиги пасаяди ва ЁПО жараёнлари ортади. Ксенобиотикларнинг жигардаги биотрансформацияси секинлашадики, бу периферик қонда ўрта массали молекулаларни (ЎММ) тўпланишига олиб келади.

2. Қуёнларда экспериментал илик аплазиясини дезинтоксикацион терапияси холестаза кўрсаткичларини, жигар хужайралари етишмовчилигини, ва, айниқса, цитолитиз ходисалари, мезенхимал яллиғланишни бирмунча пасайтиради. Бунда қон ва жигарда ЁПО/АОҲ тизимидаги дисбаланс камаяди. Жигарнинг фармакометаболизациялаш функцияси бирмунча яхшиланадики, бу гексенал уйқуси давомийлиги ва ЎММ миқдорини пасайишида ўз аксини топади.

3. АА билан оғриган беморларда, гематологик кўрсаткичларнинг яққол бузилишлари билан бир қаторда, цитолитиз, холестаза, мезенхимал яллиғланиш ва жигар хужайравий етишмовчилиги анчагина кучаяди. Бу жараёнлар эндотоксинларнинг детоксикациясини пасайтиради ҳамда мос равишда циркуляциядаги қонда, ва, айниқса беморда жигар зарарланган бўлса, ЎММнинг тўпланишига олиб келади.

Илмий янгилиги. Илк мартаба илик аплазияси моделида жигар зарарланишининг молекуляр механизмлари аниқланди. Унинг асосида АОҲ ферментларининг кескин ингибицияси фонида эркин радикал жараёнларининг фаоллашуви ётади. Ушбу бузилишларнинг яққоллиги периферик қон ва иликнинг функционал ҳолатига мос келади. Биомембраналарда ЁПО нинг интенсивлашуви ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнларини бузади ва жигар зарарланиши мавжуд

бўлганда янада яққолроқ намоён бўлувчи эндоген интоксикация даражасини белгилаб беради. Эндоген интоксикациянинг ривожланиши илик ва жигар хужайраларининг ўзаро боғлиқ ўзгаришлари асосида ёмон ҳалқани хосил қиладики, бу асосий касалликнинг кечишини оғирлаштиради. «Сорбилакт» ва «Сукцинасол» гемокорректорлари тажрибада жигар функциялари бузилиши даражасини пасайтиради, аммо периферик қон ва иликнинг гематологик кўрсаткичларига таъсир этмайдилар. Жигарнинг монооксигеназ тизимини фаоллаштириб, улар интоксикация даражасини пасайтирадидилар.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти. Иш асосан фундаментал характерга эга бўлиб, тажриба ва клиникада жигар етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради. Жигар структур-функционал параметрларини жиддий ўзгаришлари, эндоген интоксикация даражасини пасайтирувчи дезинтоксикацион терапия ва гепатопротекторларни қўллаш заруриятини талаб этади. Кенг қўлланилувчи “Сорбилакт” препаратига нисбатан, “Сукцинасол” самаралироқдир: у иктисодий жиҳатдан перспектив ва ножўя таъсирлар келтириб чиқармайди. Олинган натижалар ЎзР Фармакологик қўмитаси учун сукцинасолни дезинтоксикацион препарат сифатида қўллаш бўйича хисобот тайёрлашда қўлланилган.

Тадқиқот натижаларини татбиқ этиш. Диссертацион ишнинг асосий ҳолатлари тажрибавий ҳайвонларда апластик анемияни моделлаштиришда қўлланиладилар.

Иш апробацияси. Диссертация материаллари куйидаги илмий-амалий конференцияларда: «Ёш олимлар кунлари» (Тошкент, 2006, 2008), «Қон тизими касалликларининг ташхиси, даволаш ва трансфузиология муаммоларига янгича ёндошувлар» (Андижон, 2007), «Қон тизими касалликларини даволаш, замонавий диагностикаси ва трансфузиология муаммолари» (Тошкент, 2008) ҳамда «Гематология ва трансфузиологиянинг долзарб муаммолари» гематолог ва трансфузиологларнинг II съездида (Тошкент, 2009) келтирилган.

Иш бўйича нашрлар. Диссертация мавзуси бўйича 10 иш чоп этилган: булардан 3 таси журнал мақоласи, 6 тезис ва 1 услубий тавсиянома.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. 142 компьютер матнида келтирилган диссертация кириш қисмидан, адабиёт шарҳидан, “Тадқиқот материали ва услублари” бобидан, шахсий тадқиқот натижаларидан, муҳокама ва хулосалардан иборат. У 18 расм ва 18 жадвал билан безатилган. Библиографик кўрсаткич 166 мамлакатимиз ва чет эл манбаларини ўз ичига олади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Биринчи боб (адабиёт шарҳи) илик аплазияси ривожланишининг этиологик факторлари, иликда қон хосил бўлиши жараёнининг бошқарилиши

ва унинг илик аплазиясидаги бузилишлари, апластик анемияда жигарнинг зарарланишининг баъзи масалалари ва эндотоксемиянинг ривожланиши ҳамда тиббиётда қахрабо кислотасини қўллашга оид чоп этилган ишларнинг тахлилига бағишланган.

Иккинчи бобда экспериментал ва клиник тадқиқотларнинг материали ва услублари келтирилган. Тажрибалар одатий лаборатор рационда бўлган оғирлиги 4000 г Шиншилла зотли 42 куёнларда ўтказилган. Илик аплазияси моделини 60 кун давомида бензолнинг шафтоли мойидаги эритмасини 1 мл/кг дозада тери остига киритиш йўли билан чақирдик. Аплазиянинг ривожланиши барча ҳайвонларда асосан 60-суткасига кузатилди. Леталлик 14,3% ни ташкил қилди (6 куён эрта даврларда ўлиб кетди).

Аплазиянинг ривожланганлиги ҳақида гемограмма, миелограмма кўрсаткичлари бўйича ҳукм юритдик. Аплазия ривожланганлигининг морфологик тасдиқлангандан сўнг қолган 36 куённи тенг 3 гуруҳга бўлдик: 1- (назорат) - физиологик эритмани терапевтик дозаларда киритдик; 2- (таққослов) – куёнларга сорбилактни 25 мл/кг дозада киритдик; 3- (асосий) – куёнларга сукцинасолни айнан шу дозада киритдик. Препаратларни томир ичига аста ҳар куни 7 кун давомида киритдик. Фармакотерапия жараёнида ҳайвонлар ўлими кузатилмади. Норматив кўрсаткичлар сифатида тажрибадан олдин 8 интакт куёнда олинган натижалар ишлатилди.

Тадқиқотлар бензол киритилгач 10, 20, 30, 40, 50 ва 60 суткадан сўнг, ҳамда интоксикация тугагач 24 соатдан сўнг ўтказилди. Периферик қон, илик ва қон зардобини ўргандик, уларда цитоллиз синдроми кўрсаткичлари (АлАТ ва АсАТ фаоллиги), холестаза (холестерин миқдори ва ишқорий фосфатаза фаоллиги), мезенхимал яллиғланиш (тимол синамаси, глобулинлар), жигар-хужайравий етишмовчилик (альбуминлар миқдори, протромбин индекси - ПТИ), ЎММ миқдори [Н.И. Габриэлян ва ҳамм., 1984], ЁПО маҳсулотлари (диен кетонлар ва конъюгатлар миқдори – В.Б. Гаврилов ва ҳамм., (1984) услуби бўйича ва МДА даражаси – Л.И. Андреева ва ҳамм., (1988) услуби бўйича ва АОҲ ферментлари фаоллиги (СОД – В.Г. Мхитарян ва ҳамм., (1978) услуби бўйича; глутатион - пероксидаза (ГПО) ва глутатион-редуктаза (ГР) – Макаренко Б.В. (1988) услуби бўйича; каталаза – М.А. Коралюк ва ҳамм., (1988) услуби бўйича ўрганилди. Охирги куни гексенал уйқусига тест ўтказилди ва 24 соатдан сўнг ҳайвонларни декапитация йўли билан сўйилди. Жигарда ЁПО маҳсулотлари ва АОҲ ферментларининг фаоллиги тадқиқ қилинди, жигар ва иликнинг морфологияси ўрганилди.

2006–2007 йилларда АА билан оғриган 16-40 ёшдаги 45 бемор (19 аёл ва 26 эркак) текширилди ва динамик кузатувдан ўтказилди. Назорат гуруҳини 20 соғлом кишилар ташкил қилди. Касалликнинг давомийлиги – 3-26 ой. АА диагнозини қуйидаги критериялар асосида қўйдик: уч ўстмали цитопения, анемия, периферик қон ташхисида фаол грануло- ва тромбоцитопения, ҳамда нисбий лимфоцитоз ва миелограмма ҳамда чанок ости суягининг фаол биоптатида ёғли иликнинг ортиқлик ҳолатидаги илик

аплазияси. Касалликнинг оғирлигини периферик қонда гранулоцит ва тромбоцитлар сони орқали баҳоладик. $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлган гранулоцитопения ва $20,0 \times 10^9/\text{л}$ дан кам бўлган тромбоцитопениянинг биоптатлар ташхисида илик аплазияси билан биргаликда келиши, ҳамда бунда иликнинг хужайралилик даражаси 30% дан ошмаган ҳолда оғир апластик анемия (ОАА) диагнозини қўйдик. Гранулоцитопения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дан ортиқ ва тромбоцитопения $20,0 \times 10^9/\text{л}$ дан ортиқ бўлган ҳолда енгил апластик анемия (ЕАА) диагнозини қўйдик.

Текширилган беморлар 2 репрезентатив гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – жигари зарарланмаган 21 бемор, 2-гуруҳ – жигари зарарланган 24 бемор. Барча беморларда донор эритроцитлари, тромбоцитлари ва янги музлатилган плазма (ЯМП) каби ўринбосар терапия ўтказилди, иммункоррекцияловчи препаратлар (сандиммун), кортикостероидлар берилди ва антибактериал даволашни ўтказилди. Тадқиқотлар беморлар касалхонага биринчи бор келганда ва динамикада ўтказилди. Беморларда қуйидагилар ўтказилди: умумклиник ва лаборатор биокимёвий ва гематологик тадқиқотлар, жигарнинг функционал ҳолатини баҳолаш. Барча беморларга қорин бўшлиғи аъзоларининг ультратовуш тадқиқоти ўтказилди: бунда аъзоларнинг ўлчамлари ва паренхима ҳолати (жигар, ошқозон ости беши, ўт пуфағи, қора талоқ) баҳоланди. Беморларда наҳорда тирсак венасидан 5 мл қон олдиқ, зардобини ажратдик. Унда цитолитик, холестатик синдромлар, жигар-хужайравий етишмовчилик ва мезенхимал яллиғланиш кўрсаткичларини ҳамда ЎММ, диен кетонлар ва конъюгатлари, МДА миқдорини аниқладик. Эритроцитлар гемолизатида СОД, ГПО, ГР ва каталаза фаоллиги аниқланди. Олинган натижаларни IBM Pentium-4 компьютеридаги амалий дастурлар пакетини қўллаган ҳолда статистик ишлаб чиқдик.

Учинчи бобда сурункали бензол интоксикациясининг қуёнлар жигарининг структур-функционал параметрларига ва гемопоз кўрсаткичларига таъсири натижалари келтирилган.

Тажрибанинг 10-, 20-, 30-, 40-, 50- ва 60-суткаларида бирламчи кўрсаткичга нисбатан эритроцитлар миқдорининг мос равишда 10,1, 21,6, 32,8, 46,2, 55,2 ва 76,7% га, гемоглобин миқдорини 10,1, 21,4, 32,7, 45,5, 50,7 ва 67% га прогрессив пасайиши аниқланди. Бу ҳолат иликнинг эритроид қатори хужайралари етилишининг эрта даврларда биров фаоллашуви ва кейинроқ уни пасайиб кетиши (эритробластлар, пронормобластлар ва базофил нормоцитлар даражасини тажриба охирида 60, 75,6 ва 91,2% га пасайиб кетиши) билан тасдиқланди. Тажриба охирига келиб тромбоцитлар миқдори 2 мартадан кўпроққа пасайиб кетди. Бу 10-50 суткаларда илик суртмаларида мегакариоцитар хужайраларни мос равишда 12,5, 17, 34, 47,5 ва 60% га камайиши ва тажриба охирида умуман йўқолиб кетиши билан тасдиқланади. Олинган натижалар тажрибавий ҳайвонлар илигида эритроид ва тромбоцитар қаторини эзилишидан далолат беради. Лейкоцитлар пули ҳам, айниқса таёқчядроли нейтрофиллар ўрганилаётган муддатларга мос равишда

нормадан 32,6, 64,8, 74,2, 82,3, 84 ва 89,4% га прогрессив пасайди. Бу миелоид қаторининг эзилишидан ҳам дарак берадики, ушбу ҳолат промиелоцитлар, миелоцитлар, метамиелоцитлар, таёқчаядроли ва сегментядролилар, базофиллар, эозинофиллар ва моноцитлар миқдорини пасайишида ўз тасдиғини топади. Бундан ташқари ҳайвонларнинг трепанобиоптатларини гистологик тадқиқотлари суяк балкалари атрофида нозик фиброретикуляр толаларнинг ва ретикуляр хужайраларнинг мавжудлигини, лимфатик ва плазматик хужайраларни тўпланиб қолганлигини, суякнинг илик қавакларида ёғ тўқимасининг устун бўлишини кўрсатди. Строма элементлари атрофида гемопоэзнинг, гранулоцитопоэзнинг битта-яримта хужайралари, эритропоэз элементлари қайд қилинди.

Ҳайвонларда муддатларга мос равишда лимфоид ва плазматик хужайраларнинг даражаси 54, 105, 122, 137, 140 ва 145% га прогрессив ошиб борди. Кўринишича, цитотоксик препаратлар таъсирида чақирилган иликнинг тажрибавий аплазиясида, хужайравий ва гуморал жавобларнинг фаоллашуви (ЭЧТ нинг ортиши билан тасдиқланади) натижасида яллиғланиш жараёнлари ривожланади. Иликда фаоллашган Т-лимфоцитлар – гемопоэзга цитотоксик таъсирга эга бўлган супрессор ва киллерлар миқдори ортади. Бунинг фонида лимфопоэзни стимулловчи гуморал факторларни (лимфокинларни) ишлаб чиқиш ортади. Ушбу тахминни биз томондан аниқланган периферик қонда ва илик хужайраларида лимфоцитлар ва плазматик хужайралар миқдорини параллел ортиши исботлайди.

Шундай қилиб, илик аплазиясининг танланган модели АА клиникасига адекват бўлди ва полиорган етишмовчилигининг ривожланиши механизмларини ўрганишда ҳамда бузилган моддалар алмашинувининг коррекциялаш усулларини танлашда ишлатилиши мумкин.

Илик аплазиясида токсик гепатит ҳам ривожланиши мумкин. Буни аниқлаш мақсадида биз цитоллиз, холестаза синдромларининг, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-хужайравий етишмовчилигининг асосий биокимёвий кўрсаткичларини ўргандик. Яққоллик даражаси бензол билан интоксикация давомийлигига боғлиқ бўлган АлАТ ва АсАТ фаоллигининг ортиши аниқланди. Бизнинг фикримизча, ҳайвонларда эрта даврларда кузатилаётган гиперферментемия бензолнинг ўзининг жигарга токсик таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу кўрсаткичларнинг узоқ муддатлардаги прогрессив ортиши эса – бузилган моддалар алмашинуви токсик метаболитларининг ҳамда қизил қон хужайралари ҳосил бўлишининг камайиши натижасида юзага келадиган гипоксиянинг таъсири натижаси бўлиши мумкин.

Ҳақиқатдан ҳам, бензол узоқ киритилганда биз жигар паренхимасида дистрофик ўзгаришларни, яъни кўпинча липоген некрознинг централобуляр ўчоқларини пайдо бўлиши билан, цитоплазмада липофусцин пигментини тўпланиши билан, гликоген тўпланиши оқибатида ядро кариоплазмасининг вакуолизацияси билан кечадиган кичик ёки йирик томчилик

гепатоцитларнинг ёғли дистрофиясини кузатдик. Бунда макрофаглар, эозинофиллар аралашмаси билан, носпецифик гранулеманинг шаклланиши билан кечадиган перипортал лимфоид инфилтрацияси ривожланди. Цитоплазмада макрофаглар липидоген пигментларни сақлади, Купфер хужайраларида эса гемосидерин тўпланди.

Баъзан лимфоид инфилтрацияси таркибида бириктирувчи тўқима боғламлари пайдо бўлди; бўлакчалараро ўт йўлларида тез-тез холестаз кузатилди.

Аъзо ва тўқималарнинг етарли даражада қон билан таъминланмаганлиги, кўринишича, хужайраларда анаэроб гликолиз жараёнларини фаоллаштиради, нордон метаболитларни тўпланишига олиб келадики, бу кальций ионларининг отилиб чиқишига, лизосомаларни бузилишига ва лизосомал ферментларни цитоплазмага чиқишига олиб келиб, хужайранинг ўлимига сабаб бўлади. Бунда нафақат жигар, балки бошқа аъзо ва тизимлар (буйрак, ўпка, юрак ва б.қ.) ҳам зарарланади. Ривожланаётган гипоксия эркинрадикал жараёнларни фаоллаштиради. Тажрибанинг бутун давомийлигида доимо қон плазмасида диен конъюгатлари, диен кетонлари ва МДА миқдори ошиб борди: 10-суткада 1,45, 1,1 ва 1,15 марта; 20-суткада 1,8, 1,35 ва 1,3 марта; 30-суткада 2, 1,5 ва 1,5 марта; 40-суткада 3,1, 1,7 ва 1,9 марта; 50-суткада 4,3, 2,1 ва 2,1 марта; 60-суткада 5, 2,6 ва 2,7 марта. Бу турли аъзо ва тўқималар цитомембраналарининг тизимли зарарланганлигига ишора эди. Дархақиқат, тадқиқотлар жигар тўқимасида ҳам ЁПО нинг фаоллашганини кўрсатди: диен конъюгатлари, диен кетонлари ва МДА миқдори ишончли равишда, мос холда 5,2, 5 ва 7,3 марта ортди.

Патологик жараёнга жигарнинг жалб этилишининг бир механизми – унинг микрогемодинамикасининг ўзгариши, яъни дисциркулятор бузилишлар, плазмарагия ва томирларнинг сиқилиши деб фарз қилиниши мумкин [Каюмов А.А., 2008]. Бунда қоннинг реологик хоссалари ҳам бузилди: унинг қовушқоқлиги ортди ва тезлиги камайди. Қайд қилинган фактлар тўқима гипоксиясини ривожланишига имконият туғдириб, хужайра мембраналаринг зарарланишига олиб келадики, бу бизнинг тадқиқотларда ЁПО махсулотларининг ошиши ва АлАТ ва АсАТ ферментларнинг фаоллашуви билан намоён бўлди.

Жигарнинг зарарланишининг бир кўриниши холестатк синдром эканлигини таъкидлаб ўтмоқ зарурдир. Унинг ривожланиши холестерин алмашинувининг бузилиши ёки ўт пуфагида яллиғланиш жараёнининг ривожланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Холестатик синдромнинг асосий кўрсаткичлари бўлиб, холестериннинг, ишқорий фосфатаза, билирубиннинг юқори қийматлари хизмат қилиши мумкин. Қуёнларда бензол интоксикацияси динамикасида ушбу кўрсаткичлар доимо катталашиб борди, аммо бу катталашиш бир ҳилда эмас эди. Холестерин даражаси нормадан фақат 50- ва 60-суткаларда анчагина ортди: 2 ва 2,2 марта; ишқорий

фосфатаза тажрибанинг биринчи суткаларидан бошлаб кескин фаоллашди: 2,5, 4,7, 5,8, 6,6 ва 7,3 марта юқори бўлди.

Ишқорий фосфатаза, асосан, ўт йўллари эпителиясида локализациялашган, шунинг учун хужайралар цитолизи фермент фаоллигини стимуллади деб фарз қилиш мумкин, яъни холестазининг ривожланиши механизми кўп жиҳатдан яллиғланишнинг мавжудлиги ва ўтнинг туриб қолишига боғлиқдир. Айнан шу қон зардобидида умумий ва билвосита билирубиннинг юқори қийматлари (тажрибанинг 40-, 50- ва 60-суткаларида $6,71 \pm 0,65$, $9,2 \pm 0,45$ ва $10,0 \pm 0,1$ ммоль/л) ҳамда бевосита билирубинни пайдо бўлиши билан тасдиқланади. Гематологик беморларда баъзи дори препаратларини қўллаганда жигаричи холестазининг ривожланиши, гепатоцитларда ўтнинг тўпланиб қолиши кўрсатилган эди. Тадқиқотчилар фикрича, иммуносупрессив препаратлар билан узоқ муддат массив терапия, гормонотерапия ва гемотрансфузиялар АА беморларда нафақат гепатопанкреатобилиар тизими аъзоларини, балки сийдик чиқариш тизими фаолиятини ҳам бузиши мумкин. Кўринишича, гепатобилиар тизимни бузилишида, жигар ва ўт йўллари экзогенлигини оширувчи мезенхимал яллиғланиш ҳам муҳим ролни ўйнайди. Бунга тимол синамасининг ва глобулинлар миқдорининг, айниқса 40-60-суткаларда – 1,6 ва 1,5 марта ортиши ишора қилади.

Жигарнинг зарарланиши беморларда жигар-хужайравий етишмовчиликни ривожланиши ҳавфини юзага келтиради. Буни тасдиқлаш учун биз альбуминлар миқдорини ўргандик, у нормадан 30% кам эди. Балки, бу камайиш оксил синтези учун масъул бўлган донатор эндоплазматик ретикулум юзасининг ҳамда ксенобиотикларнинг детоксикацияси ва гидроксилланиш жараёнларига масъул бўлган силлиқ эндоплазматик тўр юзасининг камайиши билан боғлиқдир.

Патологик жараёнга турли аъзо ва тизимларнинг жалб этилганлигини биз, тажрибанинг охирига келиб нормадан 2 баравардан ортиқ бўлган сийдикчил ва креатининнинг юқори қийматлари орқали хукм чиқардик. Детоксикация аъзоларнинг бузилиши айланаётган қонда токсик метаболитларни тўпланиб қолишига, ва кейин эндотоксемиянинг ривожланишига олиб келади. Ҳайвонлар жигарнинг детоксикация қилиш функцияси ҳолатини гексенал уйқуси давомийлиги ёрдамида ўрганиш, унинг $135,12 \pm 0,95$ мин. гача (нормада - $26,8 \pm 0,38$ мин.), яъни 5 марта ортганини кўрсатди. Маълумки, гексенал метаболизми жигарнинг цитохром Р-450 га боғлиқ монооксигеназ тизимида бориб, унинг юқори фаоллиги гексенал уйқуси давомийлигини қисқартиради, фаоллигини камайиши эса – узайтиради. Биз цитохром Р-450 га боғлиқ монооксигеназ тизими таъсирида дорилар ва эндоген метаболитлар биотрансформацияси секинлашади деб фарз қилдик. Ҳақиқатдан ҳам, ЎММ даражаси заҳарланган ҳайвонларда нормага нисбатан кескин ортди – тадқиқот муддатларига мос равишда 1,4, 1,6, 1,9, 2 ва 2,2 марта. Кўринишича, илик аплазияси мавжуд ҳайвонларда

эндотоксинемиянинг субкомпенсация стадияси ривожланадики, бунда токсинларнинг чиқиш тезлиги уларнинг ҳосил бўлиш тезлигидан анчагина пастдир. Бизнинг тадқиқотларда бу жигарнинг фармакометаболлаш ва буйракнинг экскретор функцияларини секинлашиши билан намоён бўлди.

Бизнингча, ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнларининг секинлашиши жигар тўқимасида ЁПО нинг фаоллашуви натижаси бўлиши ҳам мумкин. Ушбу хулосага биз шу асосда келдикки, тажрибанинг 60-суткасида қуёнлар жигари гомогенатида диен кетонлар, диен конъюгатлар ва МДА миқдори нормадан 5,3, 5 ва 7,3 марта юқори эди. Бунинг сабабини биз интакт ҳайвонларга нисбатан СОД, ГПО ва каталаза фаоллигини мос равишда 74, 83,8 ва 77,2% га пасайганлигида деб биламиз. Қон эритроцитларида ҳам АОХ фаоллигини пастлигини таъкидлаб ўтмоқ зарур: тадқиқотнинг 30-60-суткаларида мос равишда СОД 25,8, 32,6, 32,1 ва 51% га, каталаза 69, 72, 82,6 ва 89,2% га, ГПО 29, 38,7, 54 ва 58,8% га пасайди.

Демак, ЁПО/АОХ тизимидаги дисбаланс нафақат жигар тўқимаси учун, балки бошқа тўқималар учун ҳам, хусусан эритроцитлар учун ҳам характерлидир. Бу биомембраналарнинг тизимли зарарланганлигидан далолат беради. Катта миқдордаги радикал маҳсулотларнинг асосий манбаи, иммун комплекслар, комплемент компонентлари, агрегацияланган оксиллар каби эндоген факторларга бой бўлган лимфоцитлардир, деган фикр мавжуд [99]. Улар апластик анемиянинг прогрессивланиши сабабчиси бўлиши мумкин. АА мавжуд беморларда ҳосил бўлаётган кислороднинг фаол шакллари таркиби нормадан фарқланади: уларда парчаланиш маҳсулотлари, водород пероксиди, хусусан энг реакцион қобилятга эга бўлган гидроксил ёки криптогидроксил радикаллар кўпчиликни ташкил қилади. Бу дезинтоксикацион терапия ўтказиш заруриятини юзага келтиради.

Тўртинчи бобда сорбилакт ва сукцинасол (Г ва ҚҚ ИТИ ходимлари томонидан синтезланган) билан ҳайвонларда дезинтоксикацион терапия ўтказиш самарадорлигини ўрганиш натижалари келтирилган. Даволашдан сўнг биз цитолиз, мезенхимал яллиғланиш, холестаза ва жигар-ҳужайравий етишмовчилик ходисаларини пасайганлигини кузатдикки, бу бизнингча, циркуляциядаги қондан ЎММ ларнинг чиқиб кетиши орқали шартлангандир (1-жадвал). Сукцинасол ва сорбилакт жигарни фаоллаштирдилар: гексенал уйқуси давомийлиги мос равишда 64,5 ва 52% га камайди (1-расм) ва, бунинг оқибати сифатида ЎММ миқдори 43,7 ва 38,6% га пасайди (2-расм).

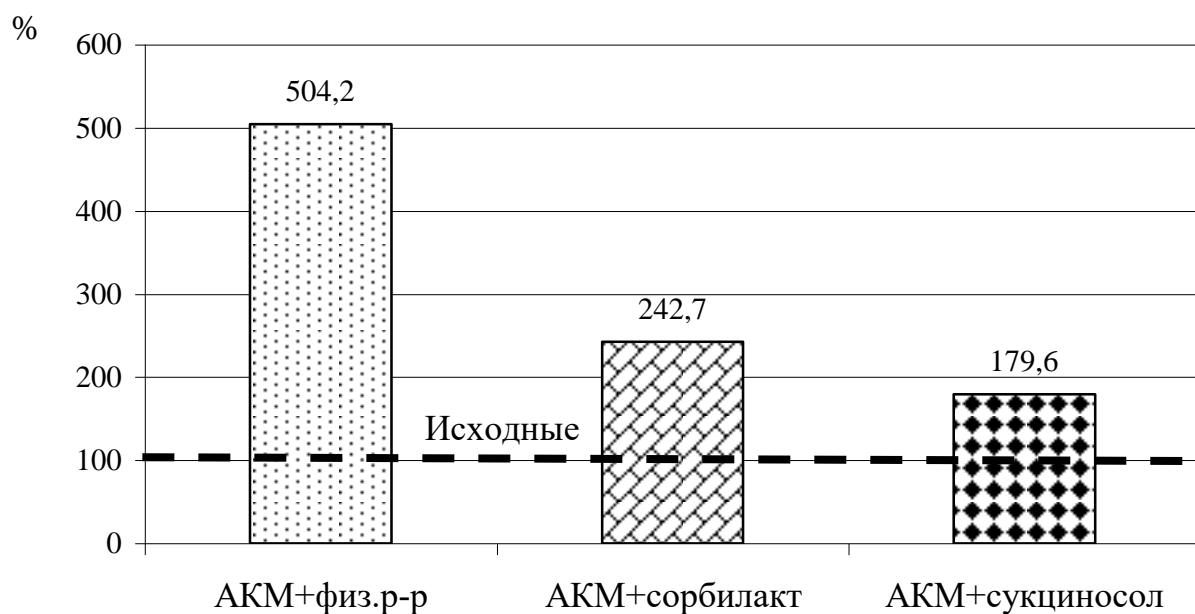
1-жадвал

Илик аплазияси мавжуд қуёнлар жигари функционал-метаболик параметрларига дезинтоксикацион терапиянинг таъсири

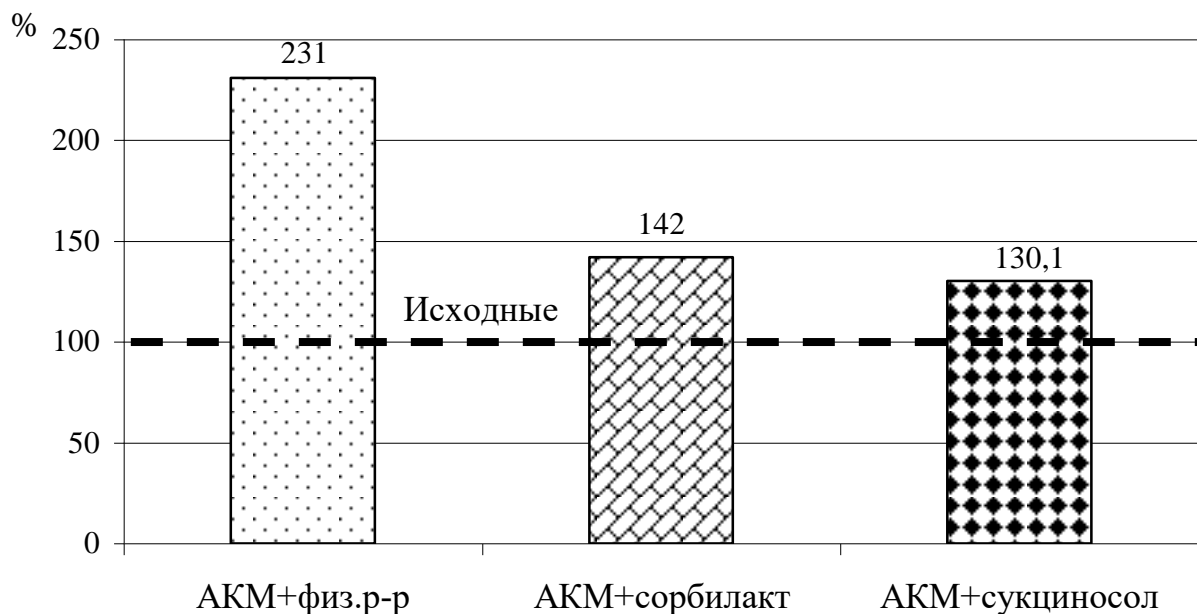
Кўрсаткичлар	Норма	1-гурух (назорат)	2-гурух (таққослов)	3-гурух (асосий)
Умумий оқсил, г/л	81,5±0,38	41,1±0,41*	60,1±0,48* ^a	65,1±0,71* ^a
Альбумин, %	55,1±0,54	30,6±3,27*	38,9±3,27* ^a	43,9±2,30* ^a

Глобулин, %	44,9±0,54	69,4±3,25*	61,1±3,25*	56,1±2,31* ^а
ПТИ, %	0,89±0,02	0,74±0,15*	0,83±0,03 ^а	0,86±0,02 ^а
АлАТ, ммоль/л.соат	0,35±0,02	4,40±0,66*	0,65±0,25 ^а	0,45±0,01* ^{а,б}
АсАТ, ммоль/л.соат	0,25±0,01	3,10±0,29*	0,45±0,09* ^а	0,35±0,02* ^{а,б}
Холестерин, ммоль/л	4,4±0,27	9,9±0,18*	5,6±0,18* ^а	5,1±0,14* ^а
Ишқорий фосфатаза, шартли.бир.	1,4±0,88	10,3±0,31*	5,7±0,18* ^а	5,1±0,14* ^а
Умумий билирубин, ммоль/л	12,1±0,36	33,3±3,74*	18,9±1,74* ^а	16,3±0,49* ^а
Билвосита билирубин, ммоль/л	12,1±0,36	20,3±3,12*	18,9±1,74*	16,3±0,89* ^а
Тимол синамаси, шарт. бир.	1,02±0,11	16,16±0,40*	4,35±0,25* ^а	3,35±0,70* ^а

Изоҳ: қиёсий равишда ишончли фарқ ($P < 0,05$): * – нормага нисбатан, а – назоратга нисбатан, б – таққослов гуруҳига нисбатан.



1-расм. Дезинтоксикацион терапия таъсири остида ИА ли қуёнларда гексенал уйқуси давомийлигини ўзгариши, мин.



2-расм. Дезинтоксикацион терапия таъсири остида ИА ли қуёнлар қони зардобда УММ миқдорининг ўзгариши, шартли бирлик.

Циркуляциядаги қонда токсинлар концентрациясининг пасайиши даволанмаган гуруҳга нисбатан МДА, диен конъюгатлари ва диен кетонлар миқдори 40,7, 59,2 ва 37,3% га (сорбилакт) ва 47,1, 66,2 ва 46,3% га (сукциносол) пасайишига олиб келди (2-жадвал). Жигар гомогенатини ўрганишда ҳам айнан шундай динамика кузатилди: сорбилакт қўлланилганда МДА, диен конъюгатлари ва диен кетонлари даражаси 46,1, 59,5 ва 58% га, сукциносол қўлланилганда эса 55,1, 67,7 ва 61,6% га камайди. Дезинтоксикацион терапия АОХ фермент тизимининг фаоллашувига ҳам тизим, ҳам локал даражада, ижобий таъсир кўрсатди. Масалан, қон эритроцитларида СОД, ГПО ва каталаза фаоллиги 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 25, 42 ва 133% га (сорбилакт), ва 51, 63,7 ва 183,6% га (сукциносол) ортди. Жигар гомогенатида сорбилакт ва сукциносолдан сўнг мос равишда СОД фаоллиги 41,9 ва 82% га, ГПО – 153 ва 196% га, каталаза – 121 ва 168% га ортди. Аммо, препаратларнинг бундай ижобий таъсирига қарамай, ЁПО/АОХ тизимидаги дисбаланс ҳали ҳам сақланиб қолди.

2-жадвал

Илик аплазияси мавжуд қуёнлар қони плазмаси липопероксидация кўрсаткичларига дезинтоксикацион терапиянинг таъсири

Гуруҳ	Диен кетонлар, нисб.бир./мл	Диен конъюгатлари, нисб.бир./мл	МДА, нмоль/мл
-------	--------------------------------	------------------------------------	------------------

Норма	1,11±0,03	0,171±0,011	2,56±0,01
1 (назорат)	2,92±0,01 ^а	0,856±0,004 ^а	6,89±0,41 ^а
2 (сорбилакт)	1,82±0,04 ^{а,б}	0,350±0,002 ^{а,б}	4,09±0,75 ^{а,б}
3 (сукциносол)	1,56±0,01 ^{а,б,в}	0,296±0,004 ^{а,б,в}	3,65±0,39 ^{а,б,в}

Изоҳ: қиёсий равишда ишончли фарқ ($P < 0,05$): а – интакт кўрсаткичларга нисбатан, б – назорат кўрсаткичларига нисбатан, в – сорбилакт олган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан.

Ҳар икки препарат тажрибавий ҳайвонлар жигари структурасини бир қадар тикланишига олиб келди. Сорбилактдан сўнг ҳали ҳам аралаш вакуоль ва ёғли паренхиматоз дистрофия, марказий веналар ва синусоидлар тўлақонлилиги, перисинусоидал бўшлиқнинг яллиғланиши ва бирозгина перипортал инфилтратсия сақланиб қолди. Сукциносол гепатоцитларнинг структур-функционал компонентларини янада яққолроқ тиклади, шунга қарамай бўлақларнинг перипортал зоналарида кичик томчили ёғ дистрофиясининг локал ўчоқлари сақланиб қолди.

Шу билан бирга қўлланилган дезинтоксикацион препаратлар тажрибавий ҳайвонларнинг гемограмма ва миелограммасига сезиларли таъсир ўтказмаганлигини таъкидлаб ўтмоқ зарур; ўрганилаётган кўрсаткичлар қуёнларнинг назорат гуруҳи кўрсаткичлари даражасида қолдилар.

Демак, организмнинг табиий метаболитлари билан ўтказиладиган дезинтоксикацион терапия эндоген интоксикация даражасини пасайтириш учун мақсадга мувофиқроқдирки, бу уларни клиник амалиётда кенг қўллаш заруриятини келтириб чиқаради.

Бешинчи бобда АА мавжуд беморларда клиник-биокимёвий тадқиқотлар натижалари келтирилган. Жигари зараланмаган (1-гуруҳ) ва жигари зарарланган (2-гуруҳ) беморлар периферик қони картинасини қиёсий солиштириш унинг кўрсаткичларини кескин ўзгарганлигини кўрсатди.

2-гуруҳ беморларида гемоглобин, эритроцитлар ва тромбоцитлар даражаси 1-гуруҳга қараганда 33,3, 51,5 ва 82,7% га прафт бўлди. Лейкоцитлар, сегментядроли ва таёқчядроли нейтрофиллар 27,9, 36 ва 43,8% га паст, лимфоцитлар эса 14,8% га юқори бўлди. Демак, жигарнинг зарарланиши гемопоэзга анчагина таъсир кўрсатар экан. Ҳақиқатан ҳам, АА мавжуд беморларда миелограммани ўрганиш миелопоэз, эритропоэз ва тромбопоэз ҳужайралари миқдорини пасайганлигини кўрсатди. Масалан, 2-гуруҳ беморларида 1-гуруҳга нисбатан миелоцитлар ва метамиелоцитларнинг 4 марта камайиши, етук нейтрофилларни 2 марта камайиши кузатилди: про-нормоцитлар, базофил, полихроматофил ва оксофил нормоцитлар миқдори тахминан 2 марта паст бўлди. Шу билан бирга лимфоцит ва плазматик ҳужайралар даражаси 1,5 марта ортди, мегакариоцитлар умуман

аниқланмадилар. Эҳтимол бу гемопоззни ингибирловчи ва гемопозтик колонияларни ҳосил бўлишини эзувчи γ -интерферон, ФНО- α каби цитокинлар индукцияси остида илик хужайралари апоптозини фаоллашуви натижасидир. Жигар зарарланганда ушбу цитокинлар даражаси кескин ортади ва шу билан, эҳтимол, илик хужайралари дифференциацияси ва пролиферациясининг кескин эзилиши ва уларнинг апоптозини тушунтириш мумкиндир. Бундай беморларда бу 2-гуруҳ беморларида кузатилган лимфоцитлар ва плазматик хужайраларнинг анча юқори кўрсаткичлари билан ўз тасдиғини топади. Жигари зарарланган беморларда аутоиммун жараёнларнинг фаоллашуви периферик қонда ва иликда лимфоид хужайралар миқдорини яққолроқ ошишига олиб келади деб, фараз қилиш мумкин.

Биз АА мавжуд беморларда қоннинг биокимёвий кўрсаткичларида анчагина силжишлар борлигини аниқладик (3-жадвал). Масалан, 2-гуруҳ беморларида АЛАТ ва АсАТ фаоллиги жигари зарарланмаган беморларга нисбатан 2 мартадан ортиқроқ, холестерин ва ишқорий фосфатаза 1,3 ва 1,4 марта юқори бўлди. Шу билан бирга ушбу беморлар қонида витамин В₁₂ ва фоли кислотаси етишмовчилиги натижасидаги носамарадор эритропоз ва, одатда, гемолитик холатларга хос бўлган бевосита билирубин пайдо бўлди. Бир томондан, жигарнинг зарарланиши оқибатида юқорида келтирилган витаминларнинг тўпланиши бузилади деб, иккинчи томондан, эритроцитлар гемолизининг кучайиши қон зардобиде бевосита билирубинни хосил қилади деб, фараз қилиш мумкин. Бунинг тасдиғи сифатида 1- ва 2-гуруҳ беморларида қон зардоби темирининг мос равишда 1,4 ва 2,4 марта ортишини келтириш мумкин.

2-гуруҳ беморларида синтетик жараёнлар кескин пасайди, бу альбуминлар, умумий оқсил, ПТИ ва фибринолитик фаолликни таққослов гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 21,4, 11,2, 8,2 ва 10% га камайиши шаклида намоён бўлди. Шу билан бир қаторда тимол синамаси, глобулинлар, фибриноген миқдорлари 1,6, 1,4, 1,8 марта ортди, яъни жигарнинг яллиғланишли зарарланиши оқибатида ретикулоэндотелиал тизим фаоллашди. Эҳтимол, кузатилаётган бузилишлар нафақат яллиғланиш жараёнлари натижаси, балки қўлланилаётган дори препаратларининг токсик таъсири натижаси ҳамдир. Масалан, циклоспоринни узоқ қўллаш креатининемия ва гиперферментемия сифатида намоён бўлувчи жигар-бўйрак етишмовчилигига олиб келиши кўрсатилган [94]. Биз ҳам креатинин миқдорини 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,6 марта ортишини кузатдик.

3-жадвал

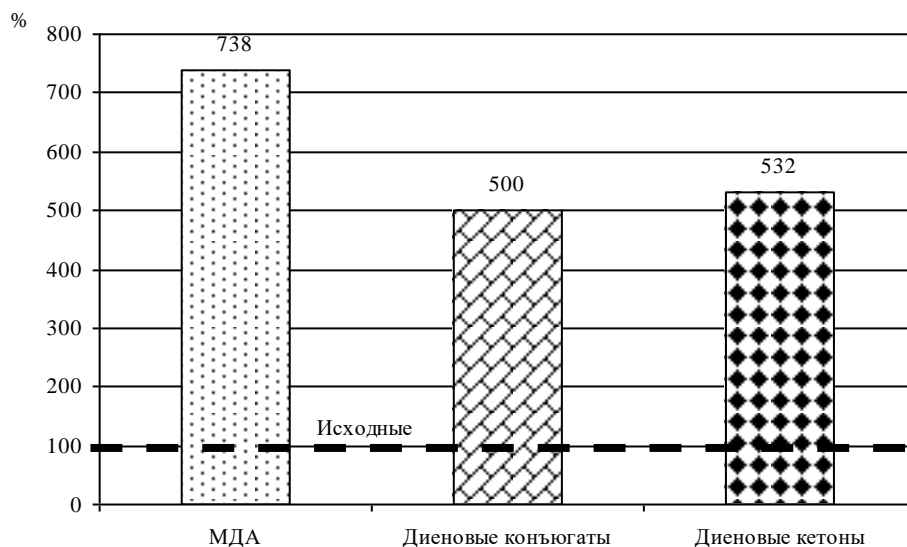
Аплетстик анемияли беморлар қон плазмасининг биокимёвий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Назорат	1-гуруҳ	2-гуруҳ
-----------	---------	---------	---------

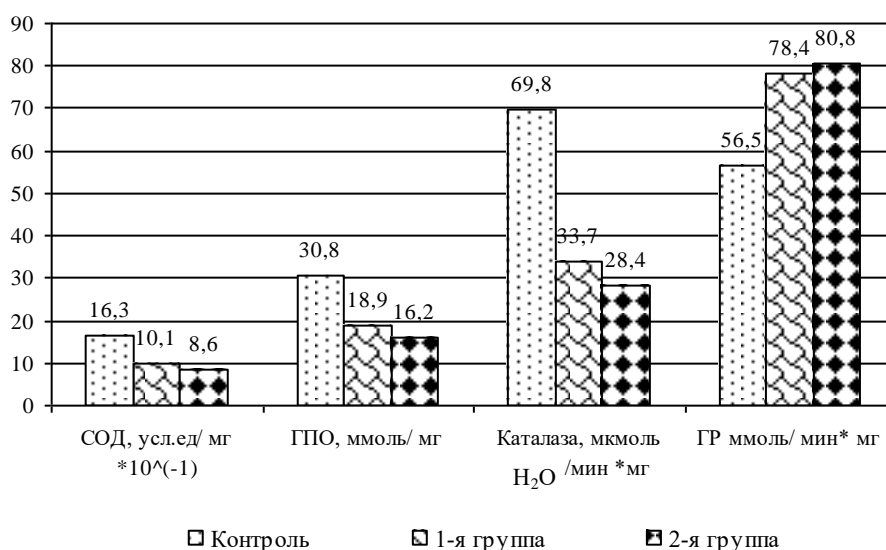
Умумий оксил, г/л	72,81±4,53	67,52±2,29	60,02±1,02 ^{а,б}
Альбумин, %	50,05±0,54	43,12±2,11	33,83±1,81 ^{а,б}
ПТИ, %	93,22±4,08	86,24±1,08	79,22±2,04 ^{а,б}
Умумий билирубин, ммоль/л	13,34±4,75	18,31±0,86 ^а	23,72±2,11 ^{а,б}
Бевосита билирубин, ммоль/л	0±0	0±0	6,68±0,47 ^{а,б}
Билвосита билирубин, ммоль/л	13,34±4,75	18,31±0,86 ^а	17,04±2,13 ^а
Ишқорий фосфатаза, шартли бир.	3,05±0,05	5,41±0,06 ^а	6,94±0,23 ^{а,б}
Холестерин, моль/л	4,44±0,21	5,62±0,11 ^а	7,91±1,69 ^{а,б}
АлАТ, ммоль/л	0,35±0,01	0,69±0,05 ^а	1,22±0,26 ^{а,б}
АсАТ, ммоль/л	0,25±0,01	0,45±0,08 ^а	1,10±0,16 ^{а,б}
Қон зардоби темири, ммоль/л	16,50±1,15	24,05±1,35 ^а	30,91±4,25 ^{а,б}
Тимол синамаси, шартли бир.	1,12±0,71	4,33±0,18 ^а	6,94±1,68 ^{а,б}
Глобулинлар,	44,51±0,54	57,08±2,13 ^а	66,22±1,83 ^{а,б}
Фибриноген, г/л	2,44±0,22	3,66±0,11 ^а	6,66±1,33 ^{а,б}
Фибринолитик фаоллик, мин.	166,22 ±10,55	150,26±10,03	136,25±6,46 ^{а,б}
Мочевина, ммоль/л	5,58±0,51	5,56±0,18	5,53±0,17
Креатинин, ммоль/л	65,05±1,12	70,91±2,83	113,52±3,91 ^{а,б}

Изоҳ: қиёсий равишда ишончли фарқ ($P < 0,05$): а – назоратга нисбатан, б – 1-гурухга нисбатан.

АА да мембранопатия ривожланишининг бир механизми ЁПО нинг фаоллашуви бўлиши мумкин. Бизнинг беморларда диен конъюгатлари, диен кетонлар ва МДА миқдори нормадан ишончли равишда 4,8, 1,6 ва 2,1 марта (1-гурух, таққослов) ва 5,2, 2 ва 2,5 марта (2-гурух) ортиқ бўлди (3-расм). СОД, ГПО ва каталаза ферментлари фаоллиги эса мос равишда 38,1, 38,7 ва 51,9% га ва 47,3, 47,5 ва 59,4% га ингибирланди (4-расм).



3-расм. Апластик анемияли беморлар қони эритроцитларида липопероксидация кўрсаткичларининг ўзгариши.



4-расм. Апластик анемияли беморлар қони эритроцитларида антиоксидант химоя ферментлари фаоллиги кўрсаткичларининг ўзгариши.

Аниқланган бузилишлар, айниқса жигари зарарланган АА ли беморларда, ЁПО/АОХ тизимида кескин дисбалансни юзага келтирди. Олинган натижалар беморлар қони зардобидаги АлАТ ва АсАТнинг, билирубиннинг юқори миқдорлари ва альбуминларнинг паст миқдорлари билан мос келди. Кўринишича, жигари зарарланган беморларда анча яққол ифодаланган ЁПО нинг фаоллашуви цитоллизга ва, кейинчалик, қонга

хужайра компонентларини ювилиб чиқишига ҳамда синтетик жараёнларни сусайишига олиб келади. Бу шу билан бирга хужайраларни энергия ишлаб чиқарувчи функциясини ва детоксикация жараёнларини бузиб, энергодефицит ривожланишига ва токсик метаболитлар тўпланишига олиб келади. Охиргиси текширилган беморларда, айниқса жигари зарарланган беморларда, ЎММ миқдорининг анчагина ошиши билан (1-гуруҳ кўрсаткичларидан 1,3 марта ортик) намоён бўлди. ЎММ циркуляцияси ва тўқималарда тшпланиши, эндоген интоксикацияни юзага келтиради, ёпик ҳалқани пайдо бўлишига, яъни асосий касалликнинг кечишини янада оғирлашишига олиб келади.

ХОТИМА

Шундай қилиб, экспериментал ва клиник тадқиқотлар илик аплазиясида структур-функционал бузилишлар, тизим ва локал даражада ЁПО/АОҲ тизимининг дисбаланси шаклида намоён бўлувчи жигарнинг патологик жараёнга қўшилишини кўрсатди. Бу жараёнлар ксенобиотиклар биотрансформациясини сусайтиради ва эндотоксинемияга олиб келади. Уни даволашда, ўз хоссалари жиҳатидан беморларда қўлланиладиган сорбилактдан кам бўлмаган, сукциносолни қўллаш мақсадга мувофиқдир.

АА ли беморларда жигарнинг зарарланиши унинг оғир клиник кечиши тарзида, периферик қон ва илик хужайраларида, жигар кўрсаткичларида кескин ўзгаришлар билан намоён бўлади; қон зардобиди ЁПО/АОҲ тизими дисбаланси кузатилади ва эндоген интоксикация ривожланади. Демак, АА ли беморларда жигарнинг ҳолатини динамик назорати зарур ва гепатопротектор ҳамда дезинтоксикацион терапияни ўтказиш керакки, бу асосий патологик жараённи ривожланишини секинлаштиради.

Хулосалар:

1. Бензолни узоқ вақт киритиш йўли билан чақирилган иликнинг экспериментал аплазияси жигар-хужайравий етишмовчилигининг ривожланиши ва яққоллик даражаси тадқиқот муддатларига боғлиқ бўлган холестази билан тавсифланади. Ушбу бузилишлар билан периферик қон ва илик хужайраларидаги ўзгаришлар орасида яқин боғлиқлик бордир. Аплазия шаклланишининг энг юқори чўққисида гемокорректор сорбилактни, айниқса сукциносолни қўллаш, гепатоцитлар структураси ва функциялари бузилишларини сезиларли пасайтиради.

2. Иликнинг экспериментал аплазияси динамикасида жигарда ЁПО жараёни, АОҲ ферментлари фаоллигининг ингибирланиши фониди, фаоллашади. Сорбилакт ва сукциносолни киритган ҳолда дезинтоксикацион терапияни ўтказиш ЁПО нинг оралиқ ва охирги махсулотлари даражасини

пасайишига, АОҲ ферментлари фаоллигини ошишига олиб келади, аммо уларнинг тўлиқ нормаллашиши кузатилмайди.

3. Иликнинг экспериментал аплазиясининг ривожланиши гексенал уйқуси давомийлигини ортиши билан кечадики, бу ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнларини сусайганлигидан далолат беради. Гемокорректорларни қўллаш жигарнинг структур-функционал параметрларини анчагина яхшилайти, гексенал уйқуси давомийлигини анчагина камайтиради ва қон плазмасида ЎММ миқдорини пасайтиради. Бунда аяя яққолрок натижалар сукцинасолни қўллаганда олинган.

4. АА нинг оғир шакллари гепатоцитлар функционал фаоллигини анчагина пасайтириб, уларнинг биотрансформация қилиш функциясини эзиб, эндоген интоксикациясини ривожланишига сабаб бўладилар. Бу жараёнлар касаллик прогнозини анчагина ёмонлаштиради.

Амалий тавсиялар:

1. АА ли беморларни текшириш ва олиб боришда, касалликнинг оғирлик даражаси ва бошланиш вақтидан қатъий назар, жигар фаолияти параметрларини динамик назоратини киритиш зарур.

2. Жигар томонидан юзага келиши мумкин бўлган ўзгаришларни гепатопротекторлар ва дезинтоксикацион препаратлар ёрдамида олдини олиш апластик анемиялар прогнозини анчагина яхшилайти.

ДИССЕРТАЦИЯ МАВЗУСИ БЎЙИЧА НАШР ЭТИЛГАН ИШЛАР

1. Султанова У.А. Экспериментальная гипо-, аплазия костного мозга при длительной интоксикации бензолом // *Фундаментальная и клиническая медицина: Материалы 9-Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей.* – Санкт-Петербург, 2007. – С. 436-437.

2. Султанова У.А. Изучение перекисного окисления липидов в динамике экспериментальных гипо-, апластических состояний // *Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф.* – Андижан, 2007. – С. 106-107.

3. Исраилов А.А., Шевченко Л.И., Завгородняя С.В., Султанова У.А. Изучение эндогенной интоксикации при гипо-, апластической анемии в эксперименте // *Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф.* – Андижан, 2007. – С. 107-108.

4. Султанова У.А., Каримов Х.Я. Особенности цитолитического синдрома у больных с апластической анемией, осложнённой гепатитом // *XV Российский национальный конгресс: Тез. Докл. Конгресса 14-18 апреля 2008.* – Москва, 2008. – С. 316.

5. Каримов Х.Я., Султанова У.А. Изучение процессов перекисного окисления липидов и активность ферментов антиокислительной защиты при экспериментальной аплазии костного мозга // Стратегия безопасного применения компонентов крови и её альтернативы. – Душанбе, 2008. – № 2. – С. 129-131.

6. Каримов Ҳ.Ё., Султанова У.А. Апластик анемияда жигарнинг ҳолати // Патология. – Тошкент, 2008. – № 1-2. – Б. 38-41.

7. Султанова У.А. Изменение состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с апластической анемией // Современная диагностика, лечения заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Тез. докл. научно-практ. конф. 9-10 октября 2008. – Ташкент, 2008. – С. 21.

8. Каримов Х.Я., Султанова У.А. Влияние сукцинасола на процессы перекисного окисления липидов при экспериментальной аплазии костного мозга // Мед. Журнал Узбекистана. – Ташкент, 2008. – № 5. – С. 77-80.

9. Султанова У.А., Каримов Х.Я., Хужахмедов Ж.Д. Перекисное окисление липидов и активности ферментов антиокислительной защиты у больных с апластической анемией // Врачебное дело. – Киев, 2009. – т. 1097, № 3-4. – С. 27-31.

10. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Халматова Н.М., Акбарова Д.Ш., Султанова У.А., Каюмов А.А., Исроилов А.А., Завгородняя С.В. Применение кровезаменителя сукцинасола в терапии некоторых гематологических заболеваний (мет. реком.). – Ташкент, 2009. – 44 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Султанова Умида Абдусаматовнанинг 14.00.29 – гематология ва қон қуйиш ихтисослиги бўйича “Апластик анемияда жигар функционал-метаболик кўрсаткичларининг бузилиши ва уларни сукцинасол билан коррекция қилиш” мавзусидаги диссертациянинг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч сўзлар: апластик анемия (АА), жигар, цитоллиз, холестааз, мезенхимал яллиғланиш ва жигар-ҳужайра етишмовчилиги, эндоген захарланиш, дезинтоксикацион восита, сукцинасол.

Тадқиқот объектлари: 42 Шиншилла зотли қуёнлар, АА билан касалланган 45 бемор ва 20 амалий соғлом кишилар.

Ишнинг мақсади: апластик анемияда жигарнинг функционал-метаболик кўрсаткичларининг бузилиши ва эндоген интоксикациянинг ривожланишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш ва уларни янги дезинтоксикацион восита сукцинасол билан коррекциялаш.

Тадқиқот методлари: умумклиник, биокимёвий, гематологик, инструментал, статистик усуллар қўлланилган.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Экспериментал ва клиник тадқиқотлар ААда жигарнинг патологик жараёнга жалб этилишини кўрсатди. Суяк қўмиги аплазияси моделида жигар шикастланишининг молекуляр механизмлари аниқланди. Улар асосида андиоксидант ҳимоя ферментларининг кескин ингибирланиши фонида, эркин радикал жараёнларининг фаоллашуви ётади. Биологик мембраналарда липидларнинг пероксидланишининг интенсификацияси ксенобиотиклар биотрансформацияси жараёнларини издан чиқариб, эндоген интоксикация даражасини аниқлаб беради. Эндоген интоксикациянинг ривожланиши жигар ва суяк қўмиги ҳужайраларининг ўзаро боғлиқ ўзгаришлари занжирини юзага келтирадики, бу асосий касалликни кечишини оғирлаштиради. “Сорбилакт” ва “Сукцинасол” гемокорректорлари тажрибада жигар функцияси бузилишлари даражасини камайтиради, аммо суяк қўмиги ва периферик қон кўрсаткичларига таъсир кўрсатмайди. Жигарнинг монооксигеназ тизимини фаоллаштириш орқали улар эндоген интоксикация даражасини пасайтиради.

Амалий аҳамияти: Иш асосан фундаментал характерга эга бўлиб, тажриба ва клиникада жигар етишмовчилиги ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб беради: ААда жигар ҳолатини динамик кузатиш зарурияти исботланди. Жигар структур-функционал параметрларини жиддий ўзгаришлари, эндоген интоксикация даражасини пасайтирувчи дезинтоксикацион терапия ва гепатопротекторларни қўллаш заруриятини талаб этади. Кенг қўлланилувчи “Сорбилакт” препаратига нисбатан, “Сукцинасол” самаралироқдир: у иқтисодий жиҳатдан перспектив ва ноҳўя таъсирлар келтириб чиқармайди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқот на-

тижалари ГваҚҚ ИТИ бўлимларининг иш фаолиятига ва клиник-ординаторлар тайёрлаш ўқув жараёнига татбиқ этилган.

Қўлланиш соҳаси: гематология.

Р Е З Ю М Е

диссертации Султановой Умиды Абдусаматовны на тему: «Нарушение функционально-метаболических параметров печени при апластической анемии и коррекции их сукциносом», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.29 – гематология и переливание крови

Ключевые слова: апластическая анемия (АА), печень, цитолиз, холестаза, мезенхимальное воспаление и печеночно-клеточная недостаточность, эндогенная интоксикация, дезинтоксикационная терапия, сукциносол.

Объекты исследования: 42 кролика породы Шиншилла, 45 больных апластической анемией и 20 практически здоровых лиц.

Цель работы: Выяснить особенностей нарушения функционально-метаболических параметров печени и развития эндотоксемии при апластической анемии и коррекция их новым дезинтоксикационным средством «Сукциносол».

Методы исследования: общеклинические, биохимические, гематологические, инструментальные, статистические.

Полученные результаты и их новизна: Экспериментальные и клинические исследования показали вовлечение в патологический процесс печени при апластической анемии. На модели аплазии костного мозга выяснены молекулярные механизмы поражения печени. В основе их лежит активизация свободнорадикальных процессов на фоне резкого ингибирования ферментов антиоксидантной защиты. Интенсификация перекисного окисления липидов в биомембранах нарушает процессы биотрансформации ксенобиотиков и определяет выраженность эндогенной интоксикации. Развитие эндогенной интоксикации создает порочный круг, взаимообусловленных изменений клеток костного мозга и печени, что усугубляет течение основной патологии. Гемокорректоры «Сорбилакт» и «Сукциносол» в эксперименте уменьшают выраженность нарушений функций печени, но не влияют на гематологические показатели периферической крови и костного мозга. Активируя монооксигеназную систему печени, они, тем самым, снижают выраженность интоксикации.

Практическая ценность: Работа в основном имеет фундаментальный характер и раскрывает патогенетические механизмы развития печеночной недостаточности в эксперименте и клинике: доказана необходимость динамического контроля состояния печени АА. Существенные изменения структурно-функциональных параметров печени диктует необходимость приме-

ния гепатопротекторов и дезинтоксикационной терапии, снижающие степень эндогенной интоксикации. Сукцинасол более эффективный, чем широко используемый сорбилакт: он экономичнее, и не вызывает побочных эффектов.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в отделении НИИ ГиПК МЗ РУз, в учебный процесс – для подготовки клинических ординаторов

Область применения: гематология.

RESUME

Thesis of Sultonova Umida Abdusamatovna on the scientific degree competition of the doctor of philosophy in medicine on specialty 14.00.29 – hematology and blood transfusion on subject “The disorder of functional-metabolic parameters of liver in aplastic anemia and correction them with succinosol”

Key words: aplastic anemia (AA), liver, cytolysis, cholestasis, mesenchymal inflammation and liver-cellular insufficiency, endogen intoxication, disintoxic therapy, succinosol.

Subjects of research: 42 rabbit’s chinchilla species, 45 patients of aplastic anemia and 20 healthy men.

Purpose of work: To detect the peculiarities of the disorders of functional-metabolic parameters of liver and the development of endotoxemia in aplastic anemia and correction them with new disintoxic agent «succinosol».

Methods of research: General-clinical, biochemical, haematological, instrumental, statistical.

The results obtained and their novelty: The experimental and clinical investigation showed the involving in pathologic process of liver during aplastic anemia, appearing with structural-functional disorders, and misbalance in system of ПОЛ/АОЗ on systemic and local levels. This process inhibits biotransformation of xenobiotics and leads to endotoxemia. It is important to use the succinosol in its treatment, which does not let to using sorbilact in patients with AA by its properties.

Practical value: In general the work has fundamental character and discovers the pathogenic mechanisms of liver insufficiency developments in experiment and in clinic; it has proved the necessity of dynamic control of liver condition AA. The remarkable change of structural- functional parameters of liver dictates the necessity of hepatoprotectors’ using and disintoxic therapy, to decrease the degree of endogen intoxication. Succinosol is more effective than wide using sorbilact: more economic, does not cause side effects.

Degree of embed and economic effectivity: The results of investigation are applied in the department of RИH and BT of the HM RUz, in educational process for the training of clinical attending physician.

Field of application: haematology .