

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

БОЗАРИПОВ СОЙИБЖОН ЖОНИБЕКОВИЧ

**ТУРЛИ ХИЛ ЭТИОЛОГИЯЛИ НЕФРОПАТИЯДА ЎПКАНИНГ
НОРЕСПИРАТОР ФАОЛИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Бозарипов Сойибжон Жонибекович

Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг
нореспиратор фаолиятини баҳолаш 3

Бозарипов Сойибжон Жонибекович

Оценка нереспираторной функции лёгких при
нефропатиях различного генеза 23

Bozaripov Soyibjon Jonibekovich

Evaluation of non-respiratory function of lungs
in nephropathy of different genesis 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

БОЗАРИПОВ СОЙИБЖОН ЖОНИБЕКОВИЧ

**ТУРЛИ ХИЛ ЭТИОЛОГИЯЛИ НЕФРОПАТИЯДА ЎПКАНИНГ
НОРЕСПИРАТОР ФАОЛИЯТИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.PhD/Tib169 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	Охунов Алишер Орипович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Зокиров Ёрқин Узуевич тиббиёт фанлари доктори Собиров Мақсуд Атабоевич тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Самарқанд давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2018 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ кунни тарқатилди.

(2018 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

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

Н.Ж.Эрматов

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

Б.У.Ирискулов

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

КИРИШ (фалсафа докторлик (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сурункали гломерулонефрит, артериал гипертония, диабетик нефропатия каби касалликлар сабабли сурункали буйрак етишмовчилигини (СБЕ) сони ўсиб бормоқда¹. Бугунги кунда буйрак етишмовчилиги энг кўп тарқалган соматик патологиялардан бири бўлиб, нефрологлар, эндокринологлар, кардиологлар ва терапевтлар олдидаги энг муҳим вазифа – сурункали буйрак етишмовчилигини гемодиализга сабаб бўлувчи терминал босқичга ўтиш вақтини узайтиришдан иборат бўлмоқда. Интенсив терапия, жонлантириш усуллари ва замонавий тиббиёт муваффақиятларига қарамай, бу касаллик бўйича ўлим кўрсаткичи 68% дан кам эмас². Мазкур кўрсаткичдан кўриниб турибдики, ҳозирда буйрак етишмовчилигининг олдини олиш муҳим ва долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолаш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: патологик жараёнини кечиши клиник шароитларга мос келадиган диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигида ўпканинг морфологик тажрибавий модели ва азотемия намоён бўлиш хусусиятларини, турли хил этиологияли нефропатияларни тажрибавий моделларида аралаш веноз ва артериал қон намуналарида яллиғланиш олди цитокинлари ва яллиғланиш башоратчиларини миқдорини ўзгариш хусусиятларини, нефропатияларни тажрибавий моделларида аралаш веноз ва артериал қон намуналарида NO-тизими ҳолатига баҳо бериш ва тавсифини, нефропатияларни тажрибавий моделларида чиқарилган нафас конденсати таркибини ўзгариш тавсифини ўрганиш ва ўпка нореспиратор фаолиятидаги патогенетик ўзгаришидаги омилларни ўзаро боғлиқлиги ва азотемия ташхисийётида прогностик баҳосини аниқлаш, касаликнинг асоратларини белгиловчи омилларни бартараф этиш усуллари ишлаб чиқишни тақозо этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларни камайтиришга алоҳида эътибор қаратиш натижасида сурункали буйрак етишмовчилигининг (СБЕ) олдини олиш бўйича кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилди. Аммо мамлакатимизнинг айрим ҳудудларида сурункали буйрак етишмовчилиги мавжудлиги тегишли профилактик чоратадбирлар мажмуасини такомиллаштиришни тақозо қилади. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли

¹ Горашко Н.М., Шестакова М.В., Чистяков Д.А. и соавт. Ассоциация полиморфных генов генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет - 2002; (1): 38-44.

² Бажибина Е.Б. Дополнительные методы лабораторной оценки функции почек и заболевания мочевыделительной системы // Ветеринария Кубани – Москва, 2006. - №1. – С. 29-31.

ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш...»³, шунингдек турли соматик касалликларни профилактикаси ва ташхислаш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш ва аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш орқали аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичларини пасайтириш ва умр узайишини таъминлаш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ-2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014-2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали буйрак етишмовчилигида ўпканинг нореспиратор фаолияти ҳақидаги маълумотлар адабиётларда жуда кам келтирилган ва бир-бирига боғланмаган бўлиб, бу қаторга кирувчи беморларда даволаш натижаларини яхшилаш учун альвеолоцитларда энергия алмашиш даражасида метаболик жараёнларни тўғирлашда, тизимли ва умумий интенсив терапиянинг режасини тузишда қийинчилик яратади. Сурункали буйрак етишмовчилигида ўпкани зарарланиши қуйидаги кўринишда юзага чиқади: уремик пневмонит, ўпканинг нефроген шиши, ўткир пневмония. Сурункали буйрак етишмовчилигида беморларнинг кўп қисми қоида бўйича классик ўткир пневмония клиник белгиларни берувчи пневмония билан касалланишга берилувчан бўлади. Бу қатордаги беморларнинг кўпчилигида уремик ва фиброз плеврит ривожланади (Афанасьева А.И., Одинцова И.Н. 2007; Бажибина Е.Б. 2008; Бархатова Н.А. 2008; Белков С.А., Романов В.Е., Винокурова О.Л. 2004; Dagher P.C., Mai E.M., Nato T. 2012).

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

Буйрак етишмовчилигида ўпканинг нореспиратор фаолияти бузилишини ва плевропульмонал синдромни эрта ташхислаш усулларини ўрганиш, касалликни патогенетик терапия қонун-қоидаларини ишлаб чиқишга ва ўлим ҳолатларини камайишга ёрдам беради. Ушбу илмий иш ўпканинг нореспиратор фаолияти бузилишидаги муаммоларнинг мураккаблиги ва шу билан бирга муҳимлигини ўрганишга қаратилган

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ «Ўткир респиратор дистресс-синдромининг экстрапульмонал генези шаклланиш патогенезида ўпка нореспиратор функцияларининг компенсатор-мослашув реакциялари қонуниятларини ўрганиш» Ф5СС005 рақамли фундаментал грант лойиҳаси доирасида амалга оширилган (2007–2011 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади: турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятидаги патогенетик ўзгаришлар ва уларни башорат қилиш учун ноинвазив инновацион усулни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

патологик жараёнини кечиши клиник шароитларга мос келадиган диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилиги тажрибавий моделини ишлаб чиқиш ва азотемия намоён бўлиш хусусиятларини аниқлаш;

диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилиги тажрибавий моделида ўпканинг морфологик тавсифини бериш;

турли хил этиологияли нефропатияларни тажрибавий моделларида аралаш веноз ва артериал қон намуналарида яллиғланиш олди цитокинлари ва яллиғланиш башоратчилари миқдорининг ўзгариш хусусиятларини текшириш;

турли хил этиологияли нефропатияларнинг тажрибавий моделларида аралаш веноз ва артериал қон намуналарида NO-тизими ҳолатига баҳо бериш ва тавсифини ўрганиш;

турли хил этиологияли нефропатияларнинг тажрибавий моделларида чиқарилган нафас конденсати таркибини ўзгариш тавсифининг ўрганиш ва ўпка нореспиратор фаолиятидаги патогенетик ўзгаришидаги омилларнинг ўзаро боғлиқлиги ва азотемия ташхисийетида прогностик баҳосини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти Тажрибада Тошкент тиббиёт академияси анъанавий лаборатор вивариясида жойлашган икки жинсдаги, массаси 1500–2500 гр бўлган 40 та зотсиз қуёнлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятидаги патогенетик ўзгаришлар ва уларни башоратлашда қон ва чиқарилган нафас конденсати, тажриба ҳайвонлари ўпкаси ва буйраги морфологик препаратлар сифатида олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда клиник-лаборатор, биокимёвий, морфологик, иммунофермент ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

диабетик нефропатия фонидagi сурункали буйрак етишмовчилигини моделлаштиришнинг янги усули ишлаб чиқилган;

40-кундан бошлаб артериолаларда ангиопатияли характерли морфологик ўзгаришларнинг орқага қайтмайдиган хусусияти қон томирларда гиалиноз ва склерознинг ривожланиши натижасида микроциркуляциянинг бузилиши буйраклар функционал қобилятини издан чиқишига олиб келиши исботланган;

диабетик нефропатияда диабетик ангиопатия жараёни кечишини кескинлашишида ўпка тўқимасида морфоструктур ўзгаришлари босқичма-босқич кечишида I даврда ўпканинг респиратор ва қон томир тизими фаолиятида ўзгаришлар, II даврда ўпканинг ўзгармаган тўқималарида яллиғланишли ўзгариш ўчоқлари ва экссудатив бронхит ривожланиши, III даврда ўпканинг бутун респиратор тизимида қайтмас табиатли яққол ифодаланган яллиғланиш ҳолатларини юзага келиши исботланган;

турли хил этиологияли нефропатияда ўпкадаги эндотелиал тизимда ўзгаришларнинг ривожланиши, яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг қонда ошиши, iNOSнинг фаоллашуви, томирлар эндотелийсининг мембрана тузилмасида пероксинитритнинг ошиши фонидa NO ишлаб чиқарилишининг пасайиши, ўпка капиллярларида қон тўхташи ва димланишини кўзгатувчи, ўпка эндотелиал дисфункциясини ривожлантирилиши исботланган;

ўпканинг эндотелиал дисфункцияси, яллиғланиш олди цитокинларини фаоллаштириш ва уларни артериал қон оқимига тушиши, NO ишлаб чиқарилишининг пасайиши фонидa ўпканинг тўсиқ-фильтр фаолиятининг бузилишига олиб келувчи механизмини ишга соладиган вазоконструкция ривожланиши ва экссудатив бронхит ривожланишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

турли хил этиологияли нефропатиялар фонидa сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланишидаги хос белгилар, ўпкага кирувчи ва чиқувчи турли қон синамаларидаги бир хил кўрсаткичлар билан солиштирилиб баҳоланган;

турли хил этиологияли нефропатиялар фонидa сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланишидаги хос белгилар, ўпкага кирувчи ва чиқувчи турли қон синамаларидаги бир хил кўрсаткичлар, чиқарилган нафас конденсатидаги лаборатор кўрсаткичларда пайдо бўлиш муддати ва яққоллигига бевосита боғлиқ бўлганини эътиборга олиш кераклиги аниқланган;

тадқиқотга бундай ёндашув, ўпка нореспиратор фаолиятини баҳолаш учун жуда хослиги аниқланган;

ноинвазив усулда ташхислаш тоифасига кирувчи чиқарилган нафас конденсатидан фойдаланиш ёрдамида азотемия даражасини ҳисоблаш имконини берадиган «Azotemia» дастур ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган «Azotemia» дастури чиқарилган нафас конденсатини йиғиш учун мос қурилмаси бўлгани ҳолда, азотемия даражасини баҳолаш ва

аниқланган бузилишларни тузатишга қаратилган керакли чораларни ўз вақтида қўллашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада ҳайвонлар олинганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, биокимёвий, морфологик, иммунофермент ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилган. Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолаш сифатини яхшилашга қаратилган профилактик тадбирларни изоҳлашда турли усуллар қўлланилгани, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти биз томонимиздан таклиф қилинаётган сурункали буйрак етишмовчилигининг оригинал моделлари патологик жараёни динамикада ривожланиш босқичларини аниқлаш имконини берди, айнан: 10–30-кунда буйраклардаги морфологик ўзгаришлар билан таққослаганда, моделларда буйрак коптокчалари фильтрацияси тезлиги озгина пасайган (1,6 дан 2,39 гача мл/соат/100г) ва ўртача (1,2 дан 1,59 гача мл/соат/100) пасайган шароитда диабетик нефропатия мавжудлигидан гувоҳлик берди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган «Azotemia» дастури ноинвазив ташхислаш усули ҳисобланиб, чиқарилган нафас конденсатидан фойдаланиш ёрдамида азотемия даражасини ҳисоблаш имконини беради. Бу эса ўз навбатида, келажакда, аниқланган бузилишларни тўғирлашга йўналган керакли чораларни ўз вақтида қўллашга имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Диабетик нефропатия ҳолатида сурункали буйрак етишмовчилигини моделлаштириш усули» учун Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти олинган (№IAP 04955, 04.11.2011). Мазкур усул қандли диабетда сурункали буйрак етишмовчилиги босқичларини ва патогенегентик жараёнларнинг кечиши даражасини аниқлаш, беморларда ўз вақтида патогенетик даво механизимини такомиллаштириш имконини берган;

«Тажрибавий диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигида ўпкадаги морфоструктуравий ўзгаришлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 6 февралдаги 8н-д/103-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сурункали буйрак етишмовчилигида ўпкадаги морфоструктуравий ўзгаришларнинг босқичлари, касалликнинг кечишидаги морфологик ўзгаришлари ва касалликнинг олдини олиш механизмларини самарали татбиқ қилишга имкон яратган;

«Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигининг янги тажрибавий морфологик тавсифи» услубий кўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 6 февралдаги 8н-д/103-сон маълумотномаси). Мазкур услубий кўлланма диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигининг янги тажрибавий морфологик тавсифи орқали касалликни аниқлаш имконини берган;

турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятининг патогенетик механизмини аниқлаш, самарасини ошириш, беморлар умрини узайтириш ва яшаш сифатини яхшилаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Тошкент тиббиёт академияси марказий институтлараро илмий лабораторияси, Тошкент педиатрия тиббиёт институти марказий лабораторияси, Фармация тиббиёт институти марказий илмий-тадқиқот лабораториялари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 апрелдаги 8н-з/66-сон маълумотномаси). Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятининг патогенетик механизмини аниқлаш орқали касалликнинг турли босқичларини эрта ташхислаш ва олдини олиш 40-кунидан бошлаб артериолаларда ангиопатияли характерли морфологик ўзгаришлар орқага қайтмайдиган хусусиятга эгаллиги, оқибатда қон томирларда гиалиноз ва склерознинг ривожланиши натижасида микроциркуляциянинг бузилиши, бу ўз навбатида буйраклар функционал қобилиятини издан чиқишига имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий анжуманда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан 15 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 ихтирога патент олган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, иш натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Турли хил этиологияли нефропатияларнинг патогенези ва замонавий ташхис усулларининг асосий жиҳатлари**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида турли хил этиологияли нефропатиялар, ўпканинг нореспиратор касаллиги муаммосининг ҳозирги ҳолати бўйича адабиётлар шарҳи берилган. Турли хил этиологияли нефропатиялар ўпканинг нореспиратор касаллиги этиологияси ва патогенези ривожланиш механизми, турли хил нефропатияларни касалликнинг ривожланишидаги ўрни тўғрисида тўлиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг «**Турли хил этиологияли нефропатияларнинг патогенези ва замонавий ташхислаш материаллари ва баҳолаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширишнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, Тадқиқотлар тажрибада санитария-эпидемиология хизматлари талабларига жавоб берувчи Тошкент тиббиёт академияси одатий лаборатор вивариясида жойлашган иккала жинсдаги, массаси 1500–2500 гр бўлган 40 та зотсиз қуёнлардан фойдаланилган.

Тажрибавий моделларни ва ўпканинг нореспиратор фаолиятини текшириш услубларининг техник шароитларини ишлаб чиқиш мақсадида фойдаланилган ҳайвонлар статистик таҳлилга киритилмаган.

Сурункали буйрак етишмовчилигининг янги тажрибавий ва тадқиқот моделларини яратишнинг техник моделларини ишлаб чиқиш билан боғлиқ бўлган тажриба материаллари тўплангандан сўнг, статистик таҳлил ўтказиш учун 40 та жонивордан фойдаланилди. Барча жониворлар 4 та гуруҳга ажратилди: назорат–10 та интакт қуёнлар (патологик жараён моделлаштирилмаган); биринчи асосий – диабетик ангиопатия (диабетик нефропатия) фонида нефропатиянинг тажрибавий модели 10 та қуёнда; иккинчи асосий – диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилиги тажрибавий модели 10 та қуёнда; солиштириш гуруҳи–тажрибавий сурункали токсик нефропатия модели 10 та қуёнда.

Сурункали токсик нефропатия тажрибавий моделини А.К. Митциев ва ҳаммуаллифликда қўрғошин ацетатини қўллаш асосида ишлаб чиқилган (А.К.Митциев., В.Б.Брин «Сурункали токсик нефропатияни моделлаштириш усули» учун Россия Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожлантириш федерал агентлиги қошидаги Шимолий Осетия давлат тиббиёт академияси давлат олий касбий таълим муассасасининг (10.06.2009 й.) №2358327 патенти олинган).

Сурункали токсик нефропатияни моделлаштириш қуйидаги тарзда амалга оширилди:

заҳарли моддани олиш учун қўрғошин ацетат стерил дистилланган сувга эритманинг бир-бирлигига 0,2 мл сув, 8 мг қўрғошин (металл ҳисобида) аралаштирилди. Сўнг ҳайвонларнинг ҳар 100 гр вазнига 0,1 мл токсик эритма юборилди, бу тажрибавий жониворларнинг организми учун жуда юқори сув юкламаси бўлмайди. Қўрғошин ацетат эритмаси ошқозонга атравматик найча

орқали 16 кун давомида кунига 1 марта 40 мг/кг миқдорда юборилади. Сурункали токсик нефропатияни моделлаштириш шартига мувофиқ тажриба муддати 20 кунни ташкил қилди.

Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигининг тажрибавий модели ўзига хос услуб бўйича Тошкент тиббиёт академияси МИТЛда ишлаб чиқилган («Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигини моделлаштириш»), ихтирога патент, №IAP 04955, 04.11.2011й.) патологик жараёнлар аралашмасидан фойдаланилди. Буни асосида ангиопатия ривожланиши билан боғлиқ бўлган патологик жараёнлар ётувчи диабетик нефропатия, айрим ўзгаришлар билан биз томондан ишлаб чиққан услуб бўйича амалга оширилди («Диабетик ангиопатияни моделлаштириш йўллари»), ихтирога патент, №IAP 03462, 13.03.2008 й.).

Мазкур ихтирога мувофиқ артериолда характерли морфологик ўзгаришлар рўй беради, патологик жараённинг 10–30-кунида нефропатияни кечиши нормал буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигида, қон ва сийдикда бир хил ўзгариш бўлиши билан характерланади. Патологик жараённинг 40-кунидан бошлаб бу ўзгаришлар орқага қайтмайдиган хусусиятга эга бўлиб, оқибатда микроциркуляция оқимини бузилишига олиб келувчи қон томирларнинг гиалинози ва склерози ривожланиши кузатилади, буйрак коптокчаларини филтрацияси тезлигининг пасайиши сабабли буйракларнинг функционал фаолияти пасаяди. Бошқача айтганда моделларда патологик жараённинг мазкур ривожланиш даврида, айнан 40-кунида сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланишининг бошланғич ўрни сифатида фойдаландик. Мазкур даврдан бошлаб бизнинг тажрибаларимизда буйрак тўқималарида алтератив, некробиотик ва некротик морфологик ўзгаришлар аниқланди.

Шунингдек, буйрак коптокчаларига қон қуйилиши, буйрак найчаларининг кенгайиши, айрим гуруҳ найчаларининг некрози, уларнинг тўлиқ гидрок дисторфияси фонида барча каналчалар некробиози қайд қилинди. Каналчаларда шиш, дистрофик ўзгаришлар, кичик ўчоқли қон қуйилишлар аниқланди.

Усул қуйидаги тарзда амалга оширилди: массаси 1500–2500 грамм бўлган куёнларга наҳор пайти, эфир наркози остида вена ичига доксорубицинни 0,9 % натрий хлордаги эритмаси 100–110 мг/кг юборилди, 48 соатдан сўнг кунига 1 маҳал, 3 кун давомида қорин бўшлиғига сорбитолни 70% ли эритмасидан ҳайвонинг 100 гр вазнига 0,2–0,4 мл юборилади.

Қандли диабет ривожланишининг клиник-лаборатория кўрсаткич тасдиғидан (гипергликемия, глюкозурия) кейин, эфир наркози остида, асептик шароитда бел соҳадан иккита қийшиқ кесма орақали қорин бўшлиғи очилади. Босқичма-босқич ўнг ва чап буйраклар ажратилди ва (органик юқори қисмидан пастги қисмигача) 50%дан 70%гача бўлган ҳажмда органнинг пустлоқ қисмидан мағиз қатлами доирасида электрокоагулятор ёрдамида термик яралар ҳосил қилинади. Буйрак капсуласини термик жароҳатлашда майдон ҳажми ва худудини танлаш шу билан изоҳланадики, буйракнинг 50%дан кам бўлган қисми қуйдирилганда патологик жараёнлар

содир бўлмади, 75%дан ортиқ қисми қуйдирилганда эса жониворлар ўткир буйрак етишмовчилигидан 24–48 соат давомида ҳалок бўлди.

Биз ишлаб чиққан диабетик ангиопатия фонига нефропатия моделини қайд қилиш қуйидаги кўрсаткичларни баҳолаш асосида ўтказилди: ўз-ўзидан пайдо бўладиган 4-соатли диурез даражаси, буйрак коптокчалари филтрациясининг тезлиги, Na ва Ca экскрецияси даражаси, сийдик таркибидаги оқсил ва глюкоза миқдори, сийдикнинг осмолярлигини баҳолаш.

Нефропатия ва сурункали буйрак етишмовчилиги моделларида ҳайвонларни креатинин ажратиш клиренсининг баҳолаш усули буйрак коптокчаларини филтрацияси тезлиги кўрсаткичларининг ўзгаришига қараб ўтказилди. Охирида гломеруляр (коптокча) филтрацияси тезлиги акс эттирилди. Коптокчалар филтрацияси тезлиги пасайишининг асосий сабаби креатинин клиренсининг пасайишидир. Синама шунга асосланганки креатинин фақат буйрак коптокчалари орқали филтирланади, амалда каналчалар томонидан сўрилмайди ва ишлаб чиқилмайди.

Биз Е.Б.Бажибина (2006) томонидан таклиф қилинган усулдан фойдаландик: ҳайвонларни сийдик пуфаги катетеризация қилиш йўли билан тўлиқ бўшатилади; ҳайвонларга томизгич ўрнатилади (инфузия бошланиш вақти қайд қилинади); 4 соат ўтгандан кейин (қунига 1/6 қисми) қон олинади ва барча сийдик катетеризация қилинади.

Филтрлаш тезлигини ҳисоблаш қуйидаги формула бўйича амалга оширилди:

$$\frac{\text{Сийдик ҳажми(мл) X сийдикдаги креатинин (мг\ мл)}}{\text{вақт (мин) X зардоб креатинини (мг\мл) X вазн (кг)}}$$

Аниқ ҳисоблаш учун арифметик маълумотлар минутлар соатда, жониворларнинг 100 грамм тана массаси килограммларда қайта ҳисоб-китоб қилинди. Сўнг креатинин клиренси (коптокчалар филтрацияси тезлиги) мл/соат/жониворнинг 100 г массасида ўлчанди.

Бунда стратификация шартларига кўра сурункали буйрак етишмовчилиги босқичлари мазкур кўрсаткичларга мувофиқ қуйидаги тарзда ажратилди: буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигининг юқори даражаси – 2,4 мл/соат/100 г жонивор массасидан юқори (C_1); буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигининг озгина пасайиши – 1,6 дан 2,39 гача мл/соат/100 г жонивор массасигача (C_2); буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигини ўртача пасайиши – 1,2 дан 1,59 гача мл/соат/100 г жонивор массасигача (C_{3a}); буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигини муҳим пасайиши 0,8 дан 1,19 гача мл/соат/100 г жонивор массасигача (C_{3b}); буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигининг ўткир пасайиши – 0,4 дан 0,79 гача мл/соат/100 г жонивор массасигача (C_4); буйрак коптокчалари филтрацияси тезлигининг терминал пасайиши – 0.4 мл/соат/100 г жонивор массасидан кам (C_5).

Агар буйрак коптокчалари филтрациясининг тезлиги C_1 бўлганда жониворлар модел ҳосил бўлмаганлиги учун тадқиқот динамикасидан олиб

ташланди. Буйрак коптокчалари фильтрацияси тезлиги C_2 ва C_{3a} бўлганда жониворлар иккинчи асосий гуруҳ–диабетик ангиопатия фонидagi нефропатия гуруҳига ўтказилди. Буйрак коптокчалари фильтрациясининг тезлиги C_{3b} , C_4 ва C_5 бўлганда эса жониворлар учинчи асосий гуруҳ–сурункали буйрак етишмовчилиги гуруҳига ўтказилди.

Биз томондан мураккаблаштирилган қон намуналарини йиғиш жараёнида нафас чиқаргандаги ва олгандаги қон таркиби намуналаридаги ЯОЦ, яллиғланиш жараёни хабарчилари, нитрооксидергик тизим ҳолати назорат сифатида олинган ҳолатда, ўпканинг нореспиратор фаолияти ва динамикада турли хил этиологияли нефропатиянинг ривожланиши ҳақида маълумотлар олиш учун тадқиқотлар ўтказилди («Ўпка метаболик фаолятини ўрганиш усуллари», 25.02.1994 йилдаги 167-сонли рационализаторлик таклифи гувоҳномаси). Анъанавий усуллар билан олинган натижалар, жумладан метаболизм маҳсулотларининг ўртача таркиби ва ўртача хатоликларини аниқлаш, барча текширилган ҳайвонларда ўпкага оқиб кираётган (веноз) ва ундан оқиб чиқаётган (артериал) қондаги субстратлар фарқи ҳажми ҳар бир қон намунасида ҳисобланиб, бу веноз-артериал фарқ (ВАФ) деб белгиланди (1-расм).



1-расм. Аралаш веноз (тўқ олча рангида) ва артериал (оч қизил рангида) қон синамаларини олиш усуллари

ВАФ таҳлилидан ташқари ўпканинг экскретор функцияси юзасидан билвосита мушоҳада қилишга имкон берадиган чиқарилган нафас конденсатидаги ўхшаш кўрсаткичлар ўрганилди.

Ҳайвонларнинг чиқарган нафас конденсатини (ЧНК) йиғиш учун С.В.Федотов ва ҳаммуаллифлари томонидан ишлаб чиқилган қурилмадан фойдаланилди. Маълумки, ушбу қурилма ЧНК буғларни тўлиқ конденсациялаш имконини беради ва сақлаш ҳамда ташиш учун алоҳида шароит талаб қилмайди.

Қурилма совутиш камерасига жойлаштирилган, Т-шаклдаги найсимон конденсаторга уланган тумшукбоғ-ниқобдан иборат. Т-шаклдаги найсимон конденсатор металлдан ишланиб, ичи полиуретанли плёнка билан қопланган, совутиш камераси (музли пуфак) эса иссиқликдан ҳимояловчи қопламага жойлаштирилиб, Т-шаклидаги найсимон конденсаторнинг ўтиши учун йўл қилинган олинувчи қопқоқ билан таъминланган.

ЧНКни йиғиш усули қуйидагича амалга оширилади: хайвон тумшукчасига, у орқали нафас оладиган тумшукбоғ-ниқоб зич маҳкамланиб, кейин у Т-шаклли найсимон конденсаторга уланди. Найсимон конденсаторга тушаётган ҳаво совутиш камерасидан ўтиб, совуши натижасида конденсирланиб суюқликка айланади. Бу эса кейинги биокимёвий тадқиқотлар учун ашё ҳисобланади.

Қон синамалари ўрнатилган катетерлардан олинади. Бунда ўнг катетердаги қон тўқ олча рангида бўлиб, у аралаш веноз қонга мос келади; чап катетердаги қон оч қизил рангида бўлиб, артериал қонга мос келади (1-расм).

Шу билан бирга анъанавий статистик усуллар билан олинган натижалар, жумладан кўрсаткичларнинг ўртача таркиби ва ўртача хатолигини аниқлаш ($M \pm m$), барча текширилган хайвонларда ўпкага оқиб кираётган (веноз) ва ундан оқиб чиқаётган (артериал) қондаги субстратлар фарқи ҳажми ҳар бир қон синамасида ВАФ ҳисоблаб чиқилди.

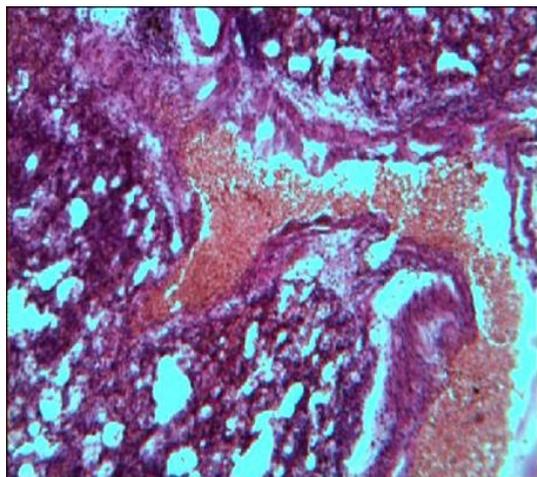
Диссертациянинг «**Диабетик нефропатия ва сурункали буйрак етишмовчилиги тажрибавий моделида ўпканинг морфологик тузилишининг ўзгариши**» деб номланган учинчи бобида диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилиги ўпканинг морфологик тузилмасидаги ўзгаришлар баён қилинган.

Диабетик нефропатия фонида сурункали буйрак етишмовчилигини моделлаштириш динамикасида ўпканинг морфоструктур ўзгариши ривожланувчи диабетик ангиопатия фонида навбатдаги босқичли ўзгаришлар билан тавсифланди.

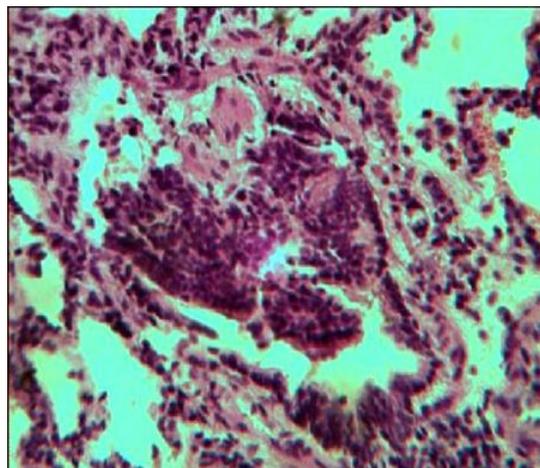
Биринчи босқич (10–20 кунлар) қон томирларнинг навбати билан кенгайиб-торайишининг кузатилиши ва периваскуляр шиш бўлиши билан тавсифланди. Бир қанча майдонларда, айниқса торайган қон томирлар яқинида бириктирувчи тўқиманинг зичлашиши аниқланди. Перибронхиал бириктирувчи тўқималардаги етук фибробластлар коллаген толалар тутами орасида жойлашди ҳамда уларнинг цитоплазмасида кўп сонли вакуолалар аниқланди. Бир қисм бронхлар торайган ҳолда бошқаларнинг бўшлиғи эса кескин кенгайган ҳолатда бўлди.

Иккинчи босқич (30 кундан) ўзгармаган ўпка тўқимаси орасида яллиғланишли ўзгариш ўчоқлари ва экссудатив бронхит аниқланиши билан тавсифланди. Альвеолалар бўшлиғидаги экссудатда нейтрофил лейкоцитлар аниқланиб, улар альвеолалараро тўсиқ, перибронхиал тўқимага ва бронхлар деворига инфильтрланган. Экссудатли альвеолалар гуруҳи орасида доимо ўткир эмфизема майдонлари ҳамда кўпинча шиш суюқлиги билан

биргаликда эритроцитлар аралашмасига эга бўлган ва буришган алвеоцитлар соҳалари учрайди (2-расм).



2-расм. Диабетик нефропатия моделининг 30-куни. Капиллярларнинг тромбоз аломатлари билан биргаликдаги тўлақонлилиги ва эритроцитларнинг базал мембранага адгезияси. Гемотоксилин ва эозин. 400 марта катталаштирилган.



3-расм. Диабетик нефропатия моделининг 60-куни. Артериолалар деворининг эндотелий қавати тўлиқ йўқолиб гиалинозланиши, эритроцитларнинг базал мембранага яқин жойлашиб, гемолизга учраши аломатлари. Гематоксилин ва эозин. 400 марта катталаштирилган

Учинчи босқич (40–60 кунлар) ўпка тўқимасининг гистологик кесмасида тўлиқ ўрин эгаллаган яллиғланиш майдонлари борлиги билан тавсифланиб, альвеолалар бўшлиғи тўрли фибрин моддаси ва нейтрофил лейкоцитлар билан тўлган бўлади. Экссудат альвеолалар деворига зич ёпишмайди (орасида тирқишли ёриқлар кўринади), альвеолалараро йўл бўйлаб кўшни альвеолалар гуруҳига тарқалади. Альвеолалараро тўсиқда яллиғланиш яққол ифодаланмай, фақат томирлар гиперемияси, стаз, строма шиши кузатилади. Майда қон томирлар қисмлари бўшлиғида тромблар бўлади. Яна бронхлар девори ва перибронхиал тўқималарда яллиғланиш белгилари ҳам учрайди (3-расм).

Диссертациянинг «**Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баъзи кўрсаткичларининг тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида тажрибавий турли хил этиологияли нефропатия моделларининг аралаш веноз ва артериал қон намуналарида яллиғланиш олди цитокинлари, яллиғланиш хабарчиларини миқдорини ўзгариш тавсифи ва NO-тизимининг ҳолати ёритилган. Шу билан бирга тажрибавий турли хил этиологияли нефропатия моделларининг чиқарган нафас конденсатидаги намуналари таркибининг ўзгариши ва тавсифи ҳақида маълумотлар келтирилган.

Турли хил этиологияли нефропатияларга чалинган жониворларнинг чиқарилган нафас конденсатидаги (ЧНК) креатинин ва мочевина таркибининг тадқиқотидан шу нарса маълум бўлдики, бу кўрсаткичларнинг ўсиш даражаси ўлган жониворларда энг юқори чўққига чиқди. Азотемия даражаси билан ЧНКдаги креатинин ва мочевинанинг ошиши орасидаги

бевосита корреляцион боғланиш, танланган тажриба моделларида СБЕ нинг якуний кўриниши, худди аслидек ишончли бўлганини тасдиқлади.

Бизнинг фикримизча, ўпка тўқимасининг турли даврларда морфоструктурасининг қайта тузилишида, ушбу муҳитда ЧНКдаги креатинин ва мочевина миқдори ўпканинг нореспиратор фаолияти (ЎНФ) ҳолатини тавсифлайдиган тадқиқот кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқликни баҳолаш, турли хил этиологияли нефропатияларда ЎНФ ўзгариши патогенези кетма-кетлигини очишни яқинлаштиришга имкон беради.

Ўпканинг морфоструктур ўзгаришининг I даврида креатинин миқдорининг кўтарилишидаги корреляцион боғлиқликда IL-1b (0,915) ва IL-6 (0,890)ларнинг бевосита юқори корреляцион боғланиши кузатилди, яъни азотемияга параллел равишда яллиғланишга қарши цитокинлар биринчи сигнал бўлиб юзага чиқди. Бевосита корреляцияда кичик даражада прокальцитонин фарқланиб турди. Айни вақтда қайтар корреляцион боғлиқликда ЧНКдаги креатинин даражасининг ошиши, томирлар тонусини нитроксиэргик бошқарувчи NO ва NOSлар кўрсаткичлари фарқланди.

Ўпканинг морфоструктур қайта шаклланишининг II даврида ЧНКда, ушбу биомуҳитда креатинин миқдорининг ошиши билан бевосита корреляцион боғланиш хусусиятига эга кўрсаткичлар 2 дан 5 гача ошди. Прокальцитонин, лактоферин, НАДФНга боғлиқ НРга (никотинамид-адениндинклетидфосфатга боғлиқ нитратредуктаза) ва ONO_2^- лар юқори миқдори билан ажралиб турди. Шу сабабдан қайтар корреляцион боғлиқлик кўрсаткичлари (NO ва NOS) 0,24 ва 0,157 га мос равишда аввалги текширув муддатларига солиштирганда ошди. Шуниси эътиборга молиқки, бевосита корреляцион боғланишда ЯОЦлари IL-1b 0,915 дан 0,978 гача ва TNF- α 0,588 дан 0,767 гача ошганида, бошқа ЯОЦ IL-6 0,890 дан 0,656 гача нисбатан пасайган.

Ўпка тўқимаси қайта шаклланишининг III даврида ЧНКдаги креатинин миқдorigа юқори корреляцион боғлиқлик, томирлар тонусини бошқарувчи нитроксиэргик тизим кўрсаткичларига нисбатан кузатилди. Бевосита корреляцион боғлиқлик ONO_2^- ва НАДФНга боғлиқ НРга нисбатан (мос равишда 0,980 ва 0,917) ва қайтар корреляцион боғланиш NO ва NOSга нисбатан (мос равишда – 0,767 ва 0,629) кузатилди.

Ўпканинг морфоструктур қайта шаклланишининг I даврида ЧНКдаги мочевинанинг ошишига нисбатан яллиғланишнинг эрта даракчиларига (прокальцитонин ва лактоферин) ва НАДФНга боғлиқ НРга юқори даражада бевосита корреляция кузатилди. Бунда тажрибаларнинг кейинги муддатларида ONO_2^- ва ЯОЦнинг кўшилиши билан юқоридаги кўрсаткичларнинг бевосита корреляцион боғланишдаги ҳиссаси ошди. Шуниси эътиборга молиқки, бутун тадқиқот динамикаси давомида, ўпканинг морфологик ўзгаришининг III даврида NO ва NOSларнинг энг юқори қийматга чиққан қайтар корреляцион боғланиши ўсиб борди.

Шундай қилиб, ЧНКдаги кўрсаткичларнинг ўзгариши ва ўпка структурасининг даврий қайта шаклланишларини корреляцион боғлиқликка

ўтказилган таҳлили бизга босқичли табиатга эга қатор қонуниятларни аниқлашга имкон берди. Айнан ўпка морфоструктур ўзгаришининг I даврида эса ONO_2 , NO ва NOS кабиларнинг кўрсаткичлари, яъни томирлар бошқарувининг нитроксиэргик тизими кўрсаткичлари нисбатан юқори корреляцион коэффициентлиги билан тавсифланди. Шу сабабдан NO ва NOS каби кўрсаткичлар тузилишига мос манфий корреляцион коэффициентга эга бўлди.

II даврда ўпкада морфоструктур ўзгаришларга хос бўлган бевосита (ONO_2^- , НАДФНга боғлиқ НР) ва қайтар (NO ва NOS) корреляцион боғланиш билан томирлар бошқарувининг нитроксиэргик тизими орасида ошиш кузатилди. Бу даврдаги патологик жараённинг кечишида TNF- α кўрсаткичи бўйича ҳам корреляцион боғлиқликнинг ошиши аниқланди. Мочевина ва креатинин каби кўрсаткичларнинг бевосита корреляцион боғлиқликда дастлабки қийматидан ошиши, афтидан азотемиянинг ривожланиши ва ЧНК да азот сақловчи таркибий бирикмаларнинг ажралиши билан боғлиқ.

Корреляцион коэффициентнинг етарли даражада юқори қийматда бўлиши, ўпка морфоструктур қайта шаклланишининг III даврида яллиғланиш олди TNF- α ва IL-1b цитокинларига нисбатан кузатилди. Ушбу ҳолатда ЧНКда юқори микдорда азотемия кузатилди.

Турли хил этиологияли нефропатиялар фонида СБЕ тажриба моделларида ривожланганда: ЯОЦлари ва NO – микроциркуляцияни яққол бузадиган, тўқима гипоксияси, альвеоляр ва интерстициал шишни келтириб чиқарадиган ҳамда ЎНФ меъёрий фаолиятини шикастлайдиган изчил занжир реакциясини бошлаб юборади.

Турли хил этиологияли нефропатияларнинг тажриба моделларида бошланғич даврнинг кечишида бизга маълум бўлган ўпканинг морфологик текширувидаги периваскуляр шиш – буйракнинг токсик зарарланишига яллиғланиш ўчоғидан аралаш веноз қонга парчаланиш махсулотлари ва микроқисмларни чиқарилиши организмнинг жавоб реакцияси билан боғлиқ бўлган. Ушбу ҳолат тажриба моделидаги жониворларда қон айланишининг бузилиши фонида ангиогенез билан боғлиқ тубдан ўзгарган жараёнлар пайдо бўлгани учун диабетик ангиопатияни келтириб чиқаришни оғирлаштирди. Шу билан боғлиқ равишда, қон томирлар атрофидаги бириктирувчи тўқималар зичлашишининг ривожланиши яққол ифодаланган бузилишларига олиб келди. Ўпка тўқимасида, айниқса, бронхлар атрофидаги бириктирувчи тўқималарнинг коллаген толалари тутамлари орасида жойлашган етук фибробластларнинг концентрацияси, айнан шу хужайралар ишлаб чиқарган яллиғланиш даракчилари даражасининг ошишига асос бўлиб хизмат қилди.

Табиийки, ўпканинг эндотелиал тизими ҳолатини акс эттирийдиган, бошқарувнинг нитроксиэргик тизимининг бузилиши, бронхиолаларнинг торайишига ёки кенгайишига олиб келди.

Ўпкага кирувчи ва чиқувчи қон синамаларининг тадқиқ қилинган, бизга маълум бўлган таркибидаги ўзгаришлар, қон оқимида цитокинлар махсулдорлигининг бир қанча даврлари ривожланиши тўғрисида дарак берди. Шикастловчи омилга жавобан цитокинларнинг муайян жойда ишлаб

чиқарилиши, яллиғланишнинг маҳаллий белгилари билан кузатилади. Кейинчалик цитокинларнинг кичик миқдорда қон айланиш доирасига тушиши натижасида, хужайра элементлари (фибробластлар) фаоллашади. Бу ўзгаришлар, ўпкадаги эндотелиал тизимда ўзгаришларнинг ривожланишига олиб келувчи ЯОЦ миқдорининг қонда ошиши билан тавсифланади.

Бунда iNOSнинг фаоллашуви, томирлар эндотелийсининг мембрана структурасига токсик маҳсулот бўлган–пероксинитрит ишлаб чиқарилишининг ошишига олиб келади. Пероксинитрит ишлаб чиқарилишининг ошишида NO ишлаб чиқарилишининг пасайиши ўпка капиллярларида қон тўхташи ва димланишини кўзгатувчи, ўпка эндотелсининг фаолиятини бузилишини ривожлантиради. Ушбу патологик ҳолатда ўпканинг эндотелиал дисфункцияси, ЯОЦни фаоллаштириш ва уларни АҚ оқимига тушиш жараёнини рағбатлантиради. NO ишлаб чиқарилишининг пасайишида ўпканинг тўсиқ-фильтр фаолияти имкониятларининг ўзгариши оқибатида ўпкада тўсиқ-фильтр фаолияти бузилишига олиб келувчи механизмни ишга соладиган қон-томир тузилмасини ўзгаришини ривожланишига олиб келди. Ушбу ҳолат ўпкада яллиғланишли ўзгариш ўчоқлари пайдо бўлишига ва экссудатив бронхит ривожланишига сабаб бўлди.

Альвеолалар бўшлиғида таркибида нейтрофил лейкоцитлар бўлган экссудатнинг тўпланиши тизимли яллиғланиш реакциялар синдромининг ривожланишига олиб келадиган ЯОЦлар тарқалиш манбаи тўғрисидаги тахминларни тасдиқлади.

Нефропатиянинг кейинги даврида ўпка тўқимасида альвеолаларо тўсиқ, бронх атрофи тўқималари ва бронхлар деворига инфильтрланиши билан тавсифланадиган яллиғланиш жараёни кўшилади. Ўз кучи етарли бўлмаган ушбу ҳолат оқибатида ўпкада ўтказувчанлик бузилишига ва дистрофик ўзгаришларга, шунингдек, эндотелий фаолиятини бузилиши кузатилган яллиғланиш реакцияси тарқалишига олиб келди.

Демак, шуни таъкидлаш жоизки, цитокинлар ва NO таъсири остида ЎНФнинг бузилишидан биз олган натижалар тадқиқотлар учун истиқболли йўналиш ҳисобланади ва кейинчалик СБЕда ўпка асорати ривожланиши патогенези тўғрисидаги тасаввурларни кенгайтирибгина қолмай, балки ушбу касалликнинг диагностик ва олдиндан билиш маркерларини аниқлашга, ўлим ҳолатини камайтиришга йўналтирилган, патогенетик асосланган даволаш усуллари ишлаб чиқишга имкон беради. Бундан ташқари, олинган маълумотлар бутун тажриба тадқиқоти натижаларини умумлаштириш учун яна бир имкониятни очди.

Томир ичига микроб ёки токсоген моддалар тушганда, ўпка томирлари эндотелийсининг эндотоксинлар билан шикастланишига қарши курашиш организмнинг универсал реакцияси ҳисобланади. Бунда eNOS фаоллигининг пасайиши ҳолати NO ишлаб чиқарилишини камайтиради. Бунда, томирлар эндотелийси мембрана тузилмаси учун токсик маҳсулот – пероксинитрит ишлаб чиқарилишининг ошишига олиб келувчи iNOS фаоллиги ошади. NO ишлаб чиқарилишининг пасайиши фонида ЎНФнинг имкониятлари

ўзгариши оқибатида бу бузилишларга олиб келувчи механизмни ишга соладиган қон-томир тузилмаси ўзгаришининг ривожланиши кузатилди. Ўз кучи етарли бўлмаган ушбу ҳолат, оқибати ўпкада ўтказувчанлик бузилиши ва дистрофик ўзгаришларга олиб келган эндотелий фаолиятини бузилиши асосида ўпкада альвеоляр шиш ривожланиши кузатиладиган, яллиғланиш реакцияси тарқалишига олиб келди.

Бизга аниқ бўлган ўпка томирлари эндотелийсининг шикастланиши, ўпка артериал гипертензиясини келтириб чиқаради. Артериал гипоксемия ривожланиши билан тенг бўлган ушбу бузилиш, ЎНФ, жумладан сурфактант ҳосил бўлишининг бузилишига қулай шароит яратади. Бунинг оқибатида ўпкада, бутун организмда яллиғланиш жараёнини ривожлантирувчи механизмни ишга соладиган димланиш ва шишни келтириб чиқарди.

Тадқиқ қилинаётган ЯОЦлари таркибининг кўрсаткичлари ўзгариши бўйича параллел ўтказилган икки хил нефропатия тажрибасида IL-6 ва TNF- α ЯОЦга нисбатан ўпканинг муносабати яққол фарқланганини кўриш мумкин. Бу ўзгаришларда нефропатиянинг қайси тури бўлишидан қатъи назар тажрибанинг эрта муддатларда ривожланган патологик жараёнда АВҚга цитокинларнинг циклик тушиши боғловчи ҳалқа бўлиб ҳисобланади. Бир вақтнинг ўзида патологик жараён ривожланишининг ўнинчи кунда артериал қонга ЯОЦлари тушишини бошқаришда ўзининг ҳиссасини кўшган ўпка тўқимаси тузилишининг фаоллашиши кузатилди. Бошқача қилиб айтганда, ўпка яллиғланиш жараёни тарқалаётган вақтда тўсиқ вазифасини бажариб, цитокинли реакцияларнинг салмоқли миқдорда намоён бўлишига тўсқинлик қилди. Адабиётларда бундай кўринишдаги реакциялар «citoкинли бўрон» атамаси билан маълум. Айни вақтда диабетик ангиопатия фонидagi нефропатия тажриба моделидаги ҳайвонларда ўпканинг бундай муносабатда бўлиши патологик жараённи моделлаштиришнинг фақатгина ўнинчи кундагина кузатилди.

Тадқиқотнинг кейинги муддатларида ўпка тўсиқ вазифасини бажаришни тўхтатди ва ушбу аъзо касалликнинг умумий кўринишига жалб қилиниши билан боғлиқ бўлиши эҳтимолида организмда яллиғланиш реакциясини тарқалишининг ривожланишида ўзининг ҳиссасини кўшди.

Кўп янги маълумотларнинг статистик таҳлили СБЕдаги азотемияда чизиқли интеграл маълумотларнинг тузилиши асосида ётган энг тавсифли кўрсаткичларни аниқлаш имконини берди.

Касалликнинг оғирлик даражаси ва оқибати моделини тузишда модел параметрининг энг кичик квадрати усулига унинг t-критерия бўйича $p < 0,05$ дан паст бўлмаган самарадорлик шарти қўйилди. Лаборатор маълумотларни график тузилиши ва уларнинг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш асосида СБЕда азотемиянинг диагностик даражаси модели ЧНК ёрдамида ЎНФ ҳолатини баҳолаш ишлаб чиқилди.

Вазн коэффиценти қийматининг энг кичик квадрати усули ёрдамида диагностика ва олдиндан билиш қоидасини тузишда чизиқли функция синфида энг аниқ бўлган маълумотларнинг дастлабки танловидан фойдаландик. Бу патологик жараённинг кейинчалик кечишини олдиндан

билишда ҳар бир лаборатор белгининг ҳиссасини нисбатан объектив ҳисобга олиш имконини берди.

Нефропатиянинг турли хил тажриба моделларида СБЕ ривожланиш динамикасидаги рақамли арифметик қийматларнинг вариацияси, бизга аниқ бўлган ушбу патологик жараённинг ривожланиш даврлари доирасида график кўриниш зичлашди.

Турли хил этиологияли нефропатияларда СБЕ ривожланишидаги хос белгилар, ўпкага кирувчи ва чикувчи турли қон намуналаридаги бир хил кўрсаткичлар билан солиштирганда тахминий баҳоланган, шу билан бирга ЧНКдаги лаборатор кўрсаткичларда пайдо бўлиш муддати ва яққоллигига бевосита боғлиқ бўлганини эътиборга олиш керак. Тадқиқотга бундай ёндашув ЎНФни баҳолаш учун нисбатан мосдир.

Бу йўналишда аралаш веноз ва артериал қон намуналарининг ўзгариш даражасини тавсифлайдиган маълумотлар тузилди. ЎНФни кўрсатадиган ЧНК кўрсаткичлари биринчи навбатда, патогенетик аҳамияти жиҳатидан нисбатан яқин бўлган ўзгаришларга мос деб тан олинди.

Шундай қилиб, биз азотемия даражаси ташхисида оптимал моделни танладик ва коптокчали филтрация тезлигини тузишда, ЧНК тадқиқоти ёрдамида унинг қуйидаги тезликларини ажратдик: C_1 –юқори тезлик; C_2 –озгина пасайиш; C_{3a} –ўртача пасайиш; C_{3b} –муҳим пасайиш; C_4 –ўткир пасайиш; C_5 –терминал пасайиш.

Бундай баҳолаш, ушбу кўрсаткичларнинг меъёрий қийматлари билан солиштирилган 20 та жониворлар орасида ўтказилди.

Ишлаб чиқилган математик модель – «Azotemia» азотемия даражаси диагностикасининг ноинвазив усули ҳисобланади (DGU №4036, 28.10.2016 йилдаги ЎЗР Патент муассасаси). Ушбу «Azotemia» дастури йиғмаси ноинвазив усулда ташхислаш тоифасига кирувчи ЧНКдан фойдаланиш ёрдамида азотемия даражасини ҳисоблаш имконини берди. Бу эса ўз навбатида, келажакда аниқланган бузилишларни тўғирлашга қаратилган керакли чораларни ўз вақтида қўллашга хизмат қилади.

ХУЛОСА

«Турли хил этиологияли нефропатияда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Биз таклиф қилинган сурункали буйрак етишмовчилигининг оригинал модели патологик жараёни динамикада ривожланиш босқичларини аниқлаш имконини берди, айнан: 10-30-кунда буйракдаги морфологик ўзгаришлар билан таққосланганда моделларда буйрак коптокчалари филтрацияси тезлиги озгина пасайган ва ўртача пасайган шароитда диабетик нефропатия мавжудлигидан гувоҳлик берди.

2. Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигини ривожланишида-диабетик ангиопатия жараёни кечишининг оғирлигига қараб

ўпка тўқимасида морфоструктур ўзгаришларни босқичма-босқич, периваскуляр шиш ривожланиши, ўчоқли яллиғланишни ўчоқли характердан бутун органга тарқалиб кетиши аниқланди.

3. Ўпканинг тўсиқ-филтрацион фаолиятини патогенетик ўрни нефропатия ривожланишини эрта босқичларида ўпка тўқимасидаги эндотелиал тизимда яллиғланиш олди медиаторлари-цитокинларни ўзининг бириктириб олиш қобилияти ҳисобига бошқара олиши билан тавсифланади. Ўпканинг тўсиқ-филтрацион функциясини функционал имкониятлари цитокинли реакциялар босқичларига таъсир қилиш имконияти орқали аниқланади: цитокинларнинг маҳаллий маҳсулотларини «кичик» веноз қонга тушиши (10–20-кунлар) ва бошқариб бўлмайдиган ҳолатда цитокинларни артериал қон айланиш тизимида тушиши (40–60-кунлар).

4. Яллиғланиш олди цитокинлари аралаш веноз қонга қанчалик кўп тушса, аралаш веноз ва артериал қонда NO-тизими кўрсаткичларининг шунчалик яққол бузилганлиги тажрибавий тадқиқотларда аниқланди.

Аралаш веноз ва артериал қон намуналарида NO-тизимидаги бузилишларнинг биринчи ўзгаришлари нефропатия моделларининг эрта босқичларида (10-кунда) кузатилди. Сурункали буйрак етишмовчилигининг ривожланиши аралаш веноз ва артериал қонда NO-тизимида орқага қайтмайдиган ўзгаришларга олиб келади. Артериал қонда eNOS фаоллигининг пасайиши ҳолати, NO ишлаб чиқарилишини камайтиради. Бунда, томирлар эндотелийси мембрана тузилмаси учун токсик маҳсулот – пероксинитрит ишлаб чиқарилишининг ошишига олиб келувчи iNOS фаоллиги ошади.

5. Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилиги ривожланиши қайд этилган босқичлари (компенсация, суб ва декомпенсация) ва ўпканинг тўсиқ-филтрацион, метаболик функцияларининг аралаш бузилишлари ўпка нореспиратор фаолиятидаги етишмовчилик каби баҳоланади, азтемия тарқалиши фонида ўткир респиратор дистресс-синдромини ривожланишига ҳисса қўшади. Ўпканинг нореспиратор фаолияти бузилиши ривожланишининг бошланғич босқичида эндотелидаги бузилишлар кўринишида ўпканинг тўсиқ-филтрацион фаолиятида бузилишлар бўлишини этиборга олиш керак.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

БОЗАРИПОВ СОЙИБЖОН ЖОНИБЕКОВИЧ

**ОЦЕНКА НЕРЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЛЁГКИХ ПРИ
НЕФРОПАТИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

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

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В.2017.2.PhD/Tib169

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии МЗ РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Охунов Алишер Орипович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Зокиров Ёркин Узуевич**
доктор медицинских наук

Собиров Максуд Атабаевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация: Самаркандский Государственный медицинский институт

Защита состоится «__»_____2018 г. в __ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за №__). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__»_____2018 г.
(протокол рассылки №__от «__»_____2018 г.)

Г.И. Шайхова
Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Н.Ж. Эрматов
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор медицинских
наук, доцент

Б.У. Ирискулов
Председатель научного семинара научном
совете по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире количество хронической почечной нефропатии увеличивается из-за таких заболеваний, как хронический гломерулонефрит, артериальная гипертония, диабетическая нефропатия¹. Почечная недостаточность является в ряду самой распространённой соматической патологией, что перед нефрологами, эндокринологами, кардиологами и терапевтами ставит важную задачу - отдалить наступление терминальной стадии ХПН, требующей проведения гемодиализа. Несмотря на методы интенсивной терапии, реанимации и другие достижения современной медицины летальность не ниже 68%.² Из этих данных следует то, что вопросы профилактики почечной недостаточности являются важными и актуальными.

В мире проводится целый ряд научных мероприятий направленных на улучшение качества оценки нереспираторной функции лёгких при нефропатии различной этиологии с целью достижения высокой эффективности в профилактике. В частности: разработать экспериментальную модель хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии приближенную к клиническим условиям течения патологического процесса и выявить особенности проявления азотемии, морфологическую характеристику легких при экспериментальной модели хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии, характеристика изменений содержания провоспалительных цитокинов и предикторов воспаления в смешанной венозной и артериальной пробах крови при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии, характеристика и оценки состояния NO-системы в пробах смешанной венозной и артериальной крови при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии; выявить характер изменения состава конденсата выдыхаемого воздуха при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии, его взаимосвязь с патогенетическими факторами изменения нереспираторной функции легких и их прогностическая ценность при диагностике азотемии; характерные проявления азотемии и морфологическая экспериментальная модель ХПН при диабетической нефропатии.

За годы независимости проводилось кардинальное реформирование системы здравоохранения. В результате отдельного внимания данной проблеме, были выполнены многочисленные программы, направленные на раннюю диагностику, лечение и уменьшение осложнений хронической почечной недостаточности. Но по причине наличия больных с хронической почечной недостаточностью, в отдельных регионах республики, в должной

¹ Горашко Н.М., Шестакова М.В., Чистяков Д.А. и соавт. Ассоциация полиморфных генов генов-кандидатов с диабетической нефропатией у больных сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет - 2002; (1): 38-44

² Бажибина Е.Б. Дополнительные методы лабораторной оценки функции почек и заболевания мочевыделительной системы // Ветеринария Кубани – Москва, 2006. - №1. – С. 29-31.

степени требуется совершенствование соответствующих профилактических мер по предупреждению хронической почечной недостаточности (ХПН). В настоящее время, согласно стратегии развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, важно повысить качество оказания специализированной медицинской помощи. Первостепенными задачами, ожидающими своего решения, является своевременная профилактика, диагностика и оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи, в том числе при нефропатиях различного генеза³. Важными задачами является совершенствование методов лечения, предупреждение инвалидизации в результате неправильного лечения нефропатий различного генеза, за счёт расширения применения современных технологий, что позволит уменьшить заболеваемость и увеличить продолжительность жизни различных слоёв населения Республики.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует решению задач, обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», № ПП-2221 от 1 августа 2014 года «О государственной программе по охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014–2018 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Информация в литературе о нереспираторных функций легких при хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии немногочисленна, отрывочна, что значительно затрудняет разработку комплексной интенсивной терапии этого контингента больных с позиции коррекции метаболических процессов на уровне энергетического обмена в альвеолоцитах, что позволило бы значительно улучшить результаты лечения данного контингента больных. Поражение легких при ХПН может проявиться в виде следующих форм: уремический пневмонит, нефрогенный отек легких, острые пневмонии.

У ряда больных может развиваться уремический или фиброзный плеврит. У больных с хронической почечной недостаточности в большей степени предрасположены к острым пневмониям, которые, как правило, дают типичную клиническую картину. (Афанасьева А.И., Одинцова И.Н., 2007;

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

Бажибина Е.Б. 2008; Бархатова Н.А. 2008; Белков С.А., Романов В.Е., Винокурова О.Л. 2004; Dagher P.C., Mai E.M., Nato T 2012).

Изучение, ранняя диагностика плевропульмонального синдрома и нарушений нереспираторных функций легких у больных с ХПН на фоне диабетической нефропатии должны способствовать разработке принципов патогенетической терапии и снижению числа летальных исходов. Основное направление данной работы определяет сложность проблемы в нарушении нереспираторной функции лёгких.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках фундаментального грантового проекта Ф5СС005 согласно плану научно-исследовательской работы Ташкентской Медицинской Академии «Изучение закономерностей компенсаторно-приспособительной реакции нереспираторных функций легких в патогенезе формирования острого респираторного дистресс-синдрома экстрапульмонального генеза» в 2007-2011 гг.

Цель исследования: Выявить патогенетические изменения нереспираторной функции легких при нефропатии различного генеза и разработать неинвазивный инновационный метод их прогнозирования.

Задачи исследования:

разработать экспериментальную модель хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии соответствующие клиническим условиям течения патологического процесса и выявить особенности проявления азотемии;

дать морфологическую характеристику легким при экспериментальной модели хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии;

исследовать характер изменений содержания провоспалительных цитокинов и предикторов воспаления в пробах смешанной венозной и артериальной крови при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии;

исследовать характер и дать оценку состоянию NO-системы в смешанной венозной и артериальной пробах крови при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии;

выявить характер изменения состава конденсата выдыхаемого воздуха при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии, его взаимосвязь с патогенетическими факторами изменения нереспираторной функции легких и их прогностическая ценность при диагностике азотемии.

Объектом исследования: На эксперимент были взяты 40 беспородных кроликов обоих полов массой 1500-2500 г, находившихся на обычном лабораторном виварии, Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования: изучение биохимических показателей биоматериалов подопытных животных (кровь и конденсат выдыхаемого воздуха, а также морфологические препараты почек и легких животных).

Методы исследований: Для решения поставленных задач использованы клинико-лабораторные, иммуноферментные, морфологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:
разработан новый метод моделирования хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии;

доказано, что в результате необратимых морфологических изменений свойственных для характерной ангиопатии в артериолах, развития гиалиноза и склероза в сосудах, начиная с 40-ого дня приводят к нарушению функциональной способности почек;

доказано, что процесс прогрессирования диабетической ангиопатии при диабетической нефропатии морфоструктурные изменения в ткани лёгких протекают по степенно в I периоде респираторные и сосудистые изменения в лёгких, II периоде развитие воспалительных очаговых изменений и экссудативного бронхита в не изменённой ткани лёгкого, III периоде ярко выраженных проявления воспаления необратимой природы на всей поверхности лёгкого;

доказано развитие изменений в эндотелиальной системе лёгких при нефропатии различной этиологии, увеличение уровня провоспалительных цитокинов в крови, активизация iNOS, снижение выработки NO на фоне увеличения пероксинитрита на структурах мембраны эндотелия сосудов, стаз и застой крови в капиллярах лёгких, развитие эндотелиальной дисфункции лёгких;

доказано, что при эндотелиальной дисфункции лёгких, активизация и выход в артериальную кровь провоспалительных цитокинов в артериальный кровоток, развитие вазоконстрикции приводящее к нарушению барьерно-фильтрационной функции лёгких на фоне выработки NO и развитие экссудативного бронхита;

Практические результаты исследования заключается в следующем:
проведена оценка и сравнение одинаковых показателей различных проб крови на входе и выходе из легких с наличием хронической почечной недостаточности на фоне нефропатий различной этиологии;

оценены полученные показатели из конденсата выдыхаемого воздуха в сравнении с одноименными показателями в различных проб крови на входе и выходе из легких с наличием хронической почечной недостаточности на фоне нефропатий различной этиологии;

доказано, что данный подход к исследованию, позволяет более специфично оценить нереспираторные функции легких;

разработана прогностическая программа «Azotemia» позволяющая рассчитать уровень азотемии посредством использования конденсата выдыхаемого воздуха;

разработанная прогностическая программа «Azotemia», имея в наличии соответствующее устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха, позволяет оценить уровень азотемии и последующем, своевременно корректировать выявленные отклонения в уровне азотемии.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих биохимических, иммуноферментных, морфологических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных животных, усовершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии лёгких, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением. Заключение и полученные результаты по улучшению качества оценки нереспираторной функции лёгких при нефропатии различной этиологии были подтверждены уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость работы в воспроизведении предложенной нами оригинальной модели ХПН, позволяет определить в динамике стадийность развития патологического процесса на 10-30 сутки развития модели при условии высокой, незначительно сниженной (от 1,6—2,39 мл/час/100гр) и умеренно сниженной (от 1,2—1,59 мл/час/100гр) скорости клубочковой фильтрации.

Практическая значимость работы заключается в разработанной нами инновационная прогностическая программа «Azotemia», благодаря тщательному подбору маркеров азотемии в условиях проведенной объективной оценки состояния нереспираторной функции легких, имея в наличии соответствующее устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха, позволяет оценить уровень азотемии. Это в свою очередь, в перспективе, позволит своевременно принять соответствующие меры, направленные на коррекцию выявленных нарушений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов по оценка нереспираторной функции лёгких при нефропатиях различного генеза разработаны и утверждены:

получен патент на изобретение агентством по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан №IAP 04955, 04.11.2011. «Метод моделирования хронической почечной недостаточности при условиях диабетической нефропатии». Данный метод даёт возможность определить этапы хронической почечной недостаточности и степень протекания патологического процесса, своевременно усовершенствовать механизмы патогенетического лечения больных;

утверждена методическая рекомендация «Морфоструктурные изменения в лёгких при экспериментальной диабетической нефропатии хронической почечной недостаточности» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8 н-д/103 от 6 февраля 2017 года). Данное методическое пособие создало условие для внедрения этапов морфоструктурных изменений в лёгких при хронической почечной недостаточности, морфологических изменений в течении заболевания и механизмов эффективного предупреждения заболевания;

утверждена методическая рекомендация «Новая морфологическая характеристика диабетической нефропатии на фоне хронической почечной недостаточности» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8 н-д/103 от 6 февраля 2017 года). Данный метод дал возможность определить заболевание путём новой экспериментальной морфологической характеристики диабетической нефропатии при хронической почечной недостаточности;

результаты по повышению эффективности в определении патогенетических механизмов нереспираторной функции лёгких при нефропатиях различной этиологии, по продлению жизни больным и улучшению качества жизни, были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в межинститутную центральную научную лабораторию Ташкентской медицинской академии, центральную лабораторию Ташкентского медицинского педиатрического института, центральную научно-исследовательскую лабораторию Фармацевтического медицинского института» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8 н-з/66 от 30 апреля 2018 года). Ранняя диагностика и профилактика на разных этапах заболевания путём определения патогенетических механизмов нереспираторных функции лёгких при нефропатии различной этиологии, начиная с 40-ого дня, характерные ангиопатии морфологические изменения в артериолах приобретают необратимый характер, в результате развивающегося гиалиноза и склероза сосудов, нарушения микроциркуляции, что в свою очередь дают возможность нарушению функциональной способности почек.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 3 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 32 научных работ, из них: 16 журнальных статей, в том числе 15 в республиканских, 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD). Получен 1 патент.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практические рекомендации и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обосновывается актуальность и востребованность диссертационной темы, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предметы. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику. Приводятся сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Основные стороны современных методов диагностики и патогенеза нефропатий различного генеза»** приведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов по настоящему состоянию проблемы нереспираторной функции лёгких при хронических соматических заболеваниях. Представлены научно-практические данные о механизме развития, этиологии и патогенезе данной патологии. Описано результаты, достижения и недостатки рекомендованного метода лечения.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы оценки современной диагностики и патогенез нефропатии различной этиологии»** дана общая характеристика экспериментального материала, где описаны методы исследования. В эксперименте были использованы 40 беспородных кроликов обоего пола массой 1500-2500 г, находившихся на обычном лабораторном рационе вивария, Ташкентской Медицинской Академии, отвечающего требованиям санитарно-эпидемиологического надзора Республики Узбекистан.

Животные, которые были использованы с целью разработки методик воспроизведения экспериментальных моделей и технических условий методов исследования нереспираторной функции легких в статистический анализ не включены.

Для проведения статистического анализа, после добора экспериментального материала, связанных с отработкой технических этапов воспроизведения новой экспериментальной модели хронической почечной недостаточности и методов исследования, в целом, использовалось 40 животных. Все животные были разделены на 4 группы: контрольная – 10 интактных кроликов (без моделирования патологического процесса); первая основная – 10 кроликов с экспериментальной моделью нефропатии на фоне диабетической ангиопатии (диабетическая нефропатия); вторая основная – 10 кроликов с экспериментальной моделью хронической почечной недостаточностью на фоне диабетической нефропатии; группа сравнения –

10 кроликов с экспериментальной моделью хронической токсической нефропатией.

Экспериментальную модель хронической токсической нефропатии (ТНП) воспроизводили по методу А.К. Митциеву в соавт. («Способ моделирования хронической токсической нефропатии»). Патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию России. Патент № 2358327 от 10.06.2009 г) с использованием ацетата свинца.

Моделирование хронической токсической нефропатии проводили следующим образом:

для получения токсического вещества ацетат свинца растворяли в стерильной дистиллированной воде таким образом, что на единицу раствора, равную 0,2 мл, приходится 8 мг свинца (в пересчете на металл). На каждые 100 г веса животного вводили 0,1 мл токсического раствора, что не является чрезмерной водной нагрузкой на организм экспериментального животного. Раствор ацетата свинца вводят через атравматичный зонд в желудок в дозировке 40 мг/кг, ежедневно 1 раз в сутки в течение 16 дней. Согласно условиям моделирования воспроизведение хронической токсической нефропатии приходилось на 20 сутки экспериментального периода.

Экспериментальную модель хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии воспроизводили по оригинальной нашей методике разработанной в ЦНИЛ ТМА «Способ моделирования хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии», патент № IAP 04955. ПВРУз от 15.08.2014 г. При моделировании хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии использовали комбинацию воспроизведения патологических процессов. Диабетическая нефропатия, в основе которой лежит патологический процесс, связанный с развитием ангиопатии воспроизводили по разработанной нами методике с некоторыми изменениями («Способ моделирования диабетической ангиопатии» Патент на изобретение № I AP 03642 от 13.03.2008 года).

Согласно данному изобретению в морфологических преобразованиях артериол происходят характерные изменения, которые на 10-30 сутки течения патологического процесса наравне с изменениями в анализах крови и мочи при условии нормального уровня скорости клубочковой фильтрации характеризовали течение нефропатии. Начиная с 40 суток течения патологического процесса, эти изменения приобретали не обратимый характер, вследствие, прогрессирования гиалиноза и склероза сосудов приводящие к нарушению микроциркуляторного русла, ухудшению функциональных свойств почек в виде снижения скорости клубочковой

фильтрации. Другими словами, в данный период развития патологического процесса использован нами в качестве стартовой позиции развития хронической почечной недостаточности именно в 40-е сутки модели. Начиная с этого срока опытов, нами выявлялись морфологически выраженные альтеративные, некробиотические и некротические изменения в тканях почек. Так же отмечались кровоизлияния в клубочки, расширение просвета канальцев, некроз отдельных групп канальцев, некробиоз всех канальцев на фоне их сплошной гидропической дистрофии. В клубочках выявлялся выраженный отек, дистрофические изменения, мелкоочаговые кровоизлияния в строму.

Способ осуществляли следующим образом: кроликам массой 1800-2300 грамм натошак под эфирным наркозом внутривенно вводили 100-110 мг/кг препарата доксорубицина в 0,9% растворе хлористого натрия, а через 48 часов после введения доксорубицина, ежедневно однократно на протяжении 3-х суток забрюшинно вводили по 0,2-0,4 мл на 100 грамм веса животного 70% раствора сорбитола. После клинико-лабораторной констатации развития сахарного диабета (гипергликемия, глюкозурия) под эфирным наркозом в асептических условиях двумя косыми разрезами в поясничной области вскрывали забрюшинное пространство. Поэтапно выделяли правую и левую почку и диффузно (от верхнего полюса органа до нижнего включительно) в объеме от 50% до 75% наносили на их капсулу термические ранения при помощи электрокоагулятора в пределах коркового слоя органа. Выбор объема площади и зоны создаваемого ожога капсулы почек объясняется тем, что при нанесении ожоговых ран менее 50% площади почек, воспроизвести патологический процесса не удавалось, тогда как при прожигании капсулы почки более 75% в объеме, животные умирали от острой почечной недостаточности в течение ближайших 24-48 часов.

Констатацию воспроизводимости разработанной нами модели нефропатии на фоне диабетической ангиопатии проводили по оценке следующих показателей: уровень спонтанного 4-часового диуреза, скорость клубочковой фильтрации, уровень экскреции Na и Ca, содержание белка и глюкозы в моче, оценка осмолярности мочи.

Разделение животных на модели нефропатий и хронической почечной недостаточности проводили по изменению показателя скорости клубочковой фильтрации, которую определяли по методу оценки клиренса креатинина. Последний отражал скорость гломерулярной (клубочковой) фильтрации. Уменьшенная клубочковая фильтрация - основная причина уменьшенного клиренса креатинина. Проба основана на том, что креатинин фильтруется только клубочками почек, практически не всасывается и не секретировается канальцами.

Мы использовали методику предложенную Е.Б. Бажибиной (2006): путем катетеризации у животного полностью опорожняется мочевого

пузырь; животное помещается на капельницу (отмечается время начала инфузии); по прошествии 4 часов (1/6 часть суточного времени) берется кровь и катетеризируется вся моча; расчет скорости клубочковой фильтрации проводили по формуле:

$$\frac{\text{объем мочи (мл)} \times \text{креатинин мочи (мг\мл)}}{\text{время (мин)} \times \text{сывороточный креатинин (мг\мл)} \times \text{вес (кг)}}$$

Для точного расклада арифметических данных пересчитывали минуты в часы, а килограммы в 100 грамм веса животного. Таким образом клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации) измерялся в мл/час/100 г веса животного.

При этом согласно условиям стратификации стадий хронической почечной недостаточности по данному показателю было разделено нами следующим образом: высокий уровень скорости клубочковой фильтрации – выше 2,4 мл/час/100 г животного (C_1); незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации – от 1,6 до 2,39 мл/час/100 г животного (C_2); умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации – от 1,2 до 1,59 мл/час/100 г животного (C_{3a}); существенное снижение скорости клубочковой фильтрации – от 0,8 до 1,19 мл/час/100 г животного ($C_{3б}$); резкое снижение скорости клубочковой фильтрации – от 0,4 до 0,79 мл/час/100 г животного (C_4); терминальное снижение скорости клубочковой фильтрации – менее 0,4 мл/час/100 г животного (C_5).

При условии наличия скорости клубочковой фильтрации C_1 – животные снимались с динамики исследований как не воспроизведенная модель. При условии наличия скорости клубочковой фильтрации C_2 и C_{3a} – животные переводились во вторую основную группу – нефропатия на фоне диабетической ангиопатии. При условии наличия скорости клубочковой фильтрации $C_{3б}$, C_4 и C_5 – животные переводились в третью основную группу – хронической почечной недостаточности.

Для получения информации о состоянии НФЛ как в контроле, так и в динамике развития нефропатий различного генеза, нами исследован уровень прокальцитонина (PCT), в пробах крови, взятых на входе (смешанная венозная кровь – СВК) и на выходе (артериальная кровь – АК) из органа по аналогии с усовершенствованным нами способом забора проб крови («Методика исследования метаболической функции легких» – свидетельство на рационализаторское предложение №167 от 25.02.94 г.). При этом наряду с традиционными методами анализа полученных результатов, включая определение среднего содержания продукта метаболизма и средней ошибки, в каждой из этих проб крови у всех обследованных животных для каждого опыта рассчитывали величину разницы между содержанием субстратов в СВК и в АК, обозначенных нами как венозно-артериальная разница (ВАР) – рисунок 1.

Для сбора конденсата выдыхаемого воздуха животного нами использовано соответствующее устройство, разработанное С.В. Федотовым (2015). Как известно данное устройство позволяет производить полную конденсацию паров выдыхаемого воздуха, и не требует особых условий для транспортировки и хранения.

Устройство состоит из маски-намордника, соединенный с Т-образным трубчатым конденсатором, помещенный в холодильную камеру. Т-образный трубчатый конденсатор выполнен металлическим и изнутри футерован полиуретановой пленкой, а холодильная камера (пузырь со льдом) помещена в теплоизоляционный кожух и снабжена съемной крышкой, в которой выполнены пазы для прохода трубчатого Т-образного конденсатора.



Рис. 1. Взятие проб СВК (темно-вишневый цвет крови) и АК (алый цвет крови) через предварительно установленные ангиокатетеры

Методику забора конденсата выдыхаемого воздуха проводили следующим образом: на мордочку животного герметично фиксируется маска-намордник, через которое он дышит. Маска-намордник соединена с Т-образным трубчатым конденсатором. Воздух, попадая в трубчатый конденсатор, проходит через холодильную камеру, конденсируется от охлаждения, превращаясь в жидкость – материал для последующего биохимического исследования.

Пробы крови забирали из установленных катетеров. При этом из правого катетера кровь была темно-вишневого цвета и соответствовала смешанной венозной крови; из левого катетера кровь была алой и соответствовала артериальной крови.

Наряду с традиционными методами статистического анализа полученных результатов, включающие определение среднего содержания показателей и средней ошибки, в каждой пробе крови у всех обследованных животных ($M \pm m$), для каждого опыта рассчитывали величину разницы (венозно-артериальная разница) между содержанием субстратов в притекающей к легким и оттекающей от них крови.

В третьей главе диссертации **«Морфоструктурные изменения в легких при экспериментальной модели диабетической нефропатии и хронической почечной недостаточности»** описаны результаты светооптического исследования легких в динамике развития ХПН на фоне нефропатий различного генеза.

Морфоструктурные изменения в легких в динамике моделирования ХПН на фоне нефропатий различного генеза характеризовались следующими стадийными изменениями на фоне прогрессирующей диабетической ангиопатии.

Первая фаза (10-20-е сутки) характеризовалась наличием чередований расширенных и спавшихся сосудов, отмечался периваскулярный отек. В некоторых участках определялось уплотнение соединительной ткани, особенно около спавшихся кровеносных сосудов. В перибронхиальной соединительной ткани зрелые фибробласты располагались между пучками коллагеновых волокон, в их цитоплазме выявлялись многочисленные вакуоли. Часть бронхов находилась в спавшемся состоянии, у других просвет был резко расширен.

Вторая фаза (30-е сутки) характеризовалась тем, что среди неизменной ткани легкого отмечались очаги с воспалительными изменениями и экссудативным бронхитом. В просвете альвеол экссудат был представлен нейтрофильными лейкоцитами, ими же были инфильтрированы межальвеолярные перегородки, перибронхиальная ткань и стенки бронхов. Среди групп альвеол с экссудатом постоянно встречаются участки острой эмфиземы, а также нередко - заполненные отечной жидкостью с примесью эритроцитов и слушенных альвеоцитов (рисунок 2).

Третья фаза (40-60-е сутки) характеризовалась с наличием воспалительных участков, которые занимали порой весь гистологический срез ткани легкого, просветы альвеол были заполнены экссудатом - сетчатыми массами фибрина и нейтрофильными лейкоцитами. Экссудат неплотно прилагает к стенкам альвеол (местами видны щелевидные просветы), по межальвеолярным ходам распространяется на соседние группы альвеол. В межальвеолярных перегородках воспаление не выражено, отмечают только гиперемия сосудов, стаз, отек стромы. В просвете части мелких сосудов имеются тромбы. Также имеются признаки воспаления в стенках бронхов и перибронхиальной ткани (рисунок 3).

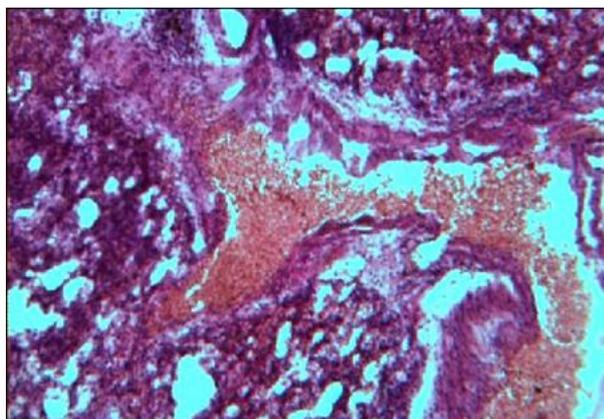


Рис 2. 30 сутки моделирования диабетической нефропатии. Полнокровные капилляры с признаками их тромбоза и адгезии эритроцитов к базальной мембране. Гематоксилин и эозин. Увеличенной 400х

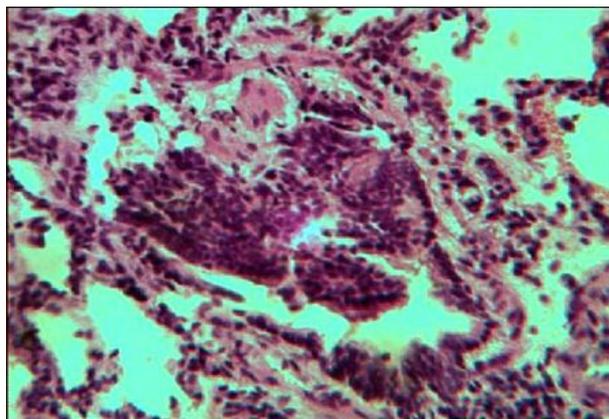


Рис 3.8. 60 сутки моделирования диабетической нефропатии. Гиалиноз стенки артериол с полным отсутствием слоя эндотелия явление гемолиза эритроцитов с их расположением у базальной мембраны. Гематоксилин и эозин. Увеличенной 400х

В четвёртой главе диссертации «**Характеристика некоторых параметров нереспираторной функции легких при нефропатиях различной этиологии**» отражён характер и анализ изменений содержания провоспалительных цитокинов, предикторов воспаления и оценка состояния NO-системы в СВК и АК при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии. Так же представлены сведения о характере и анализе изменений состава конденсата выдыхаемого воздуха при экспериментальных моделях нефропатии различной этиологии.

Исследование содержания креатинина и мочевины в конденсате выдыхаемого воздуха у животных с нефропатиями различного генеза показало, нарастание уровня этих показателей достигают максимально пикового значения у умерших животных. Прямая корреляционная связь между уровнем азотемии, повышением креатинина и мочевины в конденсате выдыхаемого воздуха, подтверждает достоверность воспроизводимости выбранных экспериментальных моделей, завершающихся манифестацией ХПН.

Корреляционная зависимость повышения уровня креатинина в I фазе морфоструктурных изменений в легких сопровождалась высокой прямой корреляционной связью с IL-1b ($r=0,915$) и IL-6 ($r=0,890$), то есть первыми сигнальными параллелями в азотемии выступили провоспалительные цитокины. В меньшей степени прямой корреляцией отличился прокальцитонин. В тоже время, обратной корреляционной зависимостью к нарастанию в конденсате выдыхаемого воздуха уровня креатинина, отличились показатели нитроксида азота (NO) и NOS.

Во II фазе морфоструктурных преобразований легких количество показателей в конденсате выдыхаемого воздуха, характеризующиеся

прямой корреляционной связью с уровнем нарастания креатинина в данной биосреде возросло с 2 до 5. Отличились высокими титрами прокальцитонин, лактоферин, НАДФН – зависимой НР и ONO_2^- . При этом, показатели с обратной корреляционной зависимостью (NO и NOS) возрастали по сравнению с предыдущим сроком исследований на $r=0,274$ и $r=0,157$ соответственно. Следует отметить, что на фоне нарастания прямой корреляционной зависимости провоспалительных цитокинов IL-1b с $r=0,915$ до $r=0,978$ и $\text{TNF-}\alpha$ с $r=0,588$ до $r=0,767$, имело место относительного снижения другого провоспалительного цитокина IL-6 с $r=0,890$ до $r=0,656$.

Высокая корреляционная зависимость от уровня креатинина в конденсате выдыхаемого воздуха в III фазе преобразования легочной ткани было отмечено по отношению к показателям нитроксидергической системы регуляции сосудистого тонуса. Прямая корреляционная зависимость была отмечена по отношению к ONO_2^- и НАДФН – зависимой НР ($r=0,980$ и $r=0,917$ соответственно) и обратная корреляционная связь по отношению к NO и NOS ($r=-0,767$ и $r=0,629$ соответственно).

По отношению к нарастанию мочевины в конденсате выдыхаемого воздуха в I фазе морфоструктурных преобразований легких высокий уровень прямой корреляции был отмечен по отношению к ранним предикторам воспаления (прокальцитонин и лактоферин) и к НАДФН – зависимой НР. На этом фоне, последующие сроки опытов увеличили долю прямой корреляционной связи этих показателей с присоединением ONO_2^- и провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что на всем протяжении динамики исследований имело место нарастания обратной корреляционной связи NO и NOS , которая к III фазе морфологических изменений легких достигала максимального значения.

Таким образом, проведенный анализ корреляционной зависимости изменения показателей в конденсате выдыхаемого воздуха и фазовых преобразований структуры легких позволила нам выявить ряд закономерностей которые так же носили этапный характер, а именно, I фаза морфоструктурных изменений в легких характеризовались относительно высокими корреляционными коэффициентами по таким показателям как ONO_2^- , NO и NOS , то есть показателями нитроксиэргической системы регуляции сосудов. При этом такие показатели как NO и NOS носили отрицательный корреляционный коэффициент, составив соответственно.

Во II фазе характерных морфоструктурных изменений в легких сопровождалась повышением прямой (ONO_2^- , НАДФН – НР) и обратной (NO , NOS) корреляционной связи между динамикой показателей нитроксиэргической системы регуляции сосудов. В эту же фазу течения патологического процесса были отмечены повышения корреляционной зависимости и по показателям $\text{TNF-}\alpha$. Повышение прямой корреляционной зависимости от исходного их значения таких показателей как мочевины и

креатинина связано, по-видимому, с прогрессированием азотемии и выходом азотсодержащих компонентов в конденсат выдыхаемого воздуха.

Значительные высокие значения корреляционного коэффициента были отмечены по отношению к провоспалительным цитокинам TNF- α и IL-1 β в III фазу морфоструктурных преобразований в легких. Данное обстоятельство сопровождалось высокими титрами азотемии в конденсате выдыхаемого воздуха.

Развитие экспериментальной модели хронической почечной недостаточности на фоне нефропатий различного генеза провоспалительные цитокины и NO запускают последовательную цепь реакций, выражающихся в нарушении микроциркуляции, возникновении тканевой гипоксии, альвеолярного и интерстициального отека, повреждая нормальную деятельность нереспираторной функции легких.

Выявленный нами, при морфологических исследованиях легких в ранней фазе течения экспериментальных моделей нефропатий различного генеза периваскулярный отек был связан с ответной реакцией организма на токсическое повреждение почек в виде выброса из очага воспаления микрочастиц и продуктов распада в смешанную венозную кровь. Данное обстоятельство усугублялось при воспроизведении у животных экспериментальной модели диабетической ангиопатии, где на фоне нарушения кровообращения имело место преобразование процессов связанных с ангиогенезом. Отсюда и взаимосвязь наличия выявленных нарушений с развитием уплотнения соединительной ткани, особенно около спавшихся кровеносных сосудов. Концентрация в легочной ткани, в особенности в перибронхиальной соединительной ткани зрелых фибробластов, которые располагались между пучками коллагеновых волокон являлись основами для нарастания уровня предикторов воспаления, продуцированные именно этими клетками. Естественно, что нарушение нитроксидергической системы регуляции, отражающая состояние эндотелиальной системы легких, так же приводило к спаданию или расширению бронхиол.

Выявленные нами изменения в составе исследованных проб крови на входе и на выходе из легких свидетельствовали о развитии нескольких фаз продуктивности цитокинов в кровотоке. Локальная продукция цитокинов в ответ на повреждающий фактор сопровождается местными признаками воспаления. В последующем, в результате выброса малого количества цитокинов в циркулирующую кровь, активизирующие клеточные элементы (фибробласты). Эти изменения характеризовались увеличением в крови уровня провоспалительных цитокинов, которые приводили к развитию изменений эндотелиальной системы в легких.

Повышение на этом фоне активности iNOS, приводит к увеличению продукции пероксинитрита - токсичного продукта для мембранных структур эндотелия сосудов. Уменьшение продукции NO на фоне

увеличения продукции пероксинитрита развивается эндотелиальная дисфункция в легких, которая провоцирует стаз и застой в капиллярах легких. Эндотелиальная дисфункция в легких в данном патологическом состоянии стимулирует процессы активации провоспалительных цитокинов в легких с выбросом их в артериальный кровоток. В результате изменения функциональных возможностей барьерно-фильтрационной функции легких на фоне снижения продукции NO сопровождалось развитием вазоконстрикции являющейся пусковым механизмом проявления нарушений барьерно-фильтрационной функции легких. Данное обстоятельство приводило к появлению очагов в легких с воспалительными изменениями и развитию экссудативного бронхита.

Накопление в просвете альвеол экссудата, представленный нейтрофильными лейкоцитами подтверждает наше предположение об источнике генерализации провоспалительных цитокинов с развитием синдрома системной воспалительной реакции.

В последующие фазы течения нефропатий к легочной ткани присоединяется воспалительный процесс, характеризующийся инфильтрацией межальвеолярных перегородок, перибронхиальной ткани и стенок бронхов. Данное состояние, в силу своей недостаточности, приводило к генерализации воспалительной реакции, что сопровождалось дисфункцией эндотелия вследствие нарушения проницаемости и дистрофических изменений в легких.

Следовательно, можно констатировать, что полученные нами результаты нарушения нереспираторной функции легких под действием цитокинов и NO является перспективным направлением для исследований и позволит в дальнейшем не только расширить представления о патогенезе развития легочных осложнений при хронической почечной недостаточности, но и определить диагностические и прогностические маркеры данного заболевания, разработать варианты патогенетически обоснованной терапии, направленной на уменьшение летальности. Тем не менее, полученные данные дали еще один повод для того, чтобы обобщить весь комплекс исследований эксперименте.

Эндотоксиноассоциированное повреждение эндотелия сосудов легких, является универсальной реакцией организма на внутрисосудистую микробную или токсогенную инвазию. Проявляющееся при этом снижение активности eNOS приводило к уменьшению продукции NO. На этом фоне повышалась активность iNOS, приводящая к увеличению продукции токсичного продукта для мембранных структур эндотелия сосудов пероксинитрита. Уменьшение продукции NO на фоне увеличения продукции пероксинитрита развивается эндотелиальная дисфункция в легких, которая провоцирует стаз и застой в капиллярах легких. Эндотелиальная дисфункция в легких в данном патологическом состоянии стимулирует процессы активации провоспалительных цитокинов в легких с

выбросом их в артериальный кровоток. В результате изменения функциональных возможностей нереспираторной функции легких на фоне снижения продукции NO сопровождалось развитием вазоконстрикции являющейся пусковым механизмом проявления этих нарушений. Данное состояние, в силу своей недостаточности, приводит к генерализации воспалительной реакции, что сопровождается развитием альвеолярного отека легких на основе дисфункции эндотелия вследствие нарушения проницаемости и дистрофических изменений в легких.

Выявленное нами повреждение эндотелия сосудов в легких стимулирует развитие легочной артериальной гипертензии. Данное нарушение наравне с развитием артериальной гипоксемии создает благоприятные условия к нарушению нереспираторных функций легких, в том числе и сурфактантообразующей. В результате этого развиваются застой и отек легких, являющиеся пусковым механизмом в развитии воспалительного процесса в организме в целом.

Проводя параллели между различными вариантами нефропатий по изменениям параметров содержания исследуемых провоспалительных цитокинов следует отметить выраженную дифференцировку отношения легких к IL-6 и TNF- α . Связующим звеном этих перемен были циклический выброс цитокинов в СВК в ранние сроки развития патологического процесса не зависимо от вида нефропатии. В то же время 10-е сутки развития патологического процесса сопровождалась активацией тканевых структур легких вносящих свой вклад в регулировании поступления провоспалительных цитокинов в АК. Другими словами: легкие, выполняя роль барьера, на пути генерализации воспалительного процесса, препятствовали манифестации массивной цитокиновой реакции. В литературе данный вид реакции известен под термином «цитокиновая буря». Причем подобное отношение легких к исследуемым провоспалительным цитокинам было более выраженным в случае с ХТН. В тоже время, у животных с экспериментальной моделью ДНП подобное отношение легких было отмечено лишь на 10-е сутки моделирования патологического процесса.

В дальнейшие сроки исследования легкие переставали, выполнять роль барьера, и вносили собственный вклад в прогрессирование генерализации воспалительной реакции организма, что вероятно было связано с вовлечением данного органа в общую картину заболевания.

Статистический анализ информационного массива данных позволил определить наиболее характерные показатели, которые и легли в основу построения линейных интегральных данных при азотемии на фоне хронической почечной недостаточности.

При построении моделей степени тяжести и исхода заболеваний методом наименьших квадратов на параметры модели накладывали условие их эффективности не ниже уровня $P < 0,05$ по t-критерию. На основе

графического построения лабораторных данных и выявления их корреляционной зависимости, мы разработали модель диагностики степени азотемии, посредством оценки состояния конденсата выдыхаемого легкого оценивающего также состояние нереспираторной функции легких при хронической почечной недостаточности.

При построении правила диагностики и прогноза с помощью метода наименьших квадратов значения весовых коэффициентов определили из исходной выборки данных, причем они были наилучшими в классе линейных функций. Это позволило более объективно учитывать вклад каждого лабораторного признака в прогноз дальнейшего течения патологического процесса.

Вариация цифровых арифметических значений в динамике развития хронической почечной недостаточности на фоне различных экспериментальных моделей нефропатий имела графический вид уплотнения в рамках выявленных нами фаз развития данного патологического процесса.

Необходимо отметить, что характерные изменения в прогрессировании хронической почечной недостаточности на фоне нефропатий различного генеза прямо зависели от сроков его проявления и выраженности лабораторных показателей, полученных из конденсата выдыхаемого воздуха предварительно оцененный в сравнении с одноименными показателями в различных пробах крови на входе и выходе из легких. Данный подход к исследованию наиболее характерен для оценки нереспираторной функции легких.

В этом же направлении были сопоставлены данные, характеризующие уровень перемен в смешанной венозной и артериальной пробах крови. Характерными изменениями были признаны наиболее близкие по патогенетическому значению, в первую очередь, показатели конденсата выдыхаемого воздуха, обозначающие нереспираторную функцию легких.

Таким образом, мы подобрали оптимальную модель диагностики уровня азотемии и в сопоставлении со скорости клубочковой фильтрации нами, посредством исследования конденсата выдыхаемого воздуха выделены следующие ее скорости: С1- высокая скорость; С2 – незначительное снижение; С3а - умеренное снижение; С3б - существенное снижение; С4 - резкое снижение; С5 - терминальное снижение.

Данная оценка проведена среди 20 животных в сравнении с нормальными значениями данного показателя.

Разработанная математическая модель явилась основой программного модуля - неинвазивный метод диагностики уровня азотемии «Azotemia» (авторское свидетельство № DGU №04036 Патентного Ведомства РУз от 28.10.2016 г.). Данная программа «Azotemia» позволяет рассчитать уровень азотемии посредством использования конденсата выдыхаемого воздуха, сборы которого входят в категорию неинвазивных методов диагностики.

Данная программа, благодаря тщательному подбору маркеров азотемии в рутинных условиях, имея в наличии соответствующее устройство для сбора конденсата выдыхаемого воздуха, позволяет оценить уровень азотемии. Это в свою очередь, в перспективе, позволит своевременно принять соответствующие меры, направленные на коррекцию выявленных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Оценка нереспираторной функции лёгких при нефропатиях различного генеза» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Воспроизведение предложенной нами оригинальной модели ХПН, позволяет определить в динамике стадийность развития патологического процесса на 10-30 сутки развития модели при условии высокой, незначительно сниженной и умеренно сниженной скорости клубочковой фильтрации.

2. Морфоструктурные изменения в легких в динамике моделирования ХПН на фоне ДНП характеризуются стадийными изменениями на фоне прогрессирования ангиопатии проявляющиеся этапами развития периваскулярного отека, от очагового характера воспаления с его прогрессированием в разлитую форму.

3. Патогенетическая роль барьерно-фильтрационной функции легких обусловлена в способности регулировать цитокиновый каскад провоспалительных медиаторов в эндотелиальной системе легочного бассейна за счет своей аседизационной способности в ранние сроки развития нефропатии. Функциональные возможности барьерно-фильтрационной функции легких определяются их влияния на стадии цитокиновой реакции: локальной продукцией цитокинов переходящая в «малый» выброс в венозный кровоток (10-20-е сутки) и неконтролируемым выбросом цитокинов в системный артериальный кровоток (40-60-е сутки).

4. В экспериментальных исследованиях выявлено, что чем активнее выброс провоспалительных цитокинов в смешанной венозной крови, тем выраженнее проявляются нарушения показателей, характеризующих в смешанной венозной и артериальной крови NO - системы. Первые изменения нарушений NO-системы в смешанной венозной и артериальной пробах крови наблюдается уже в ранние сроки (10-е сутки) моделирования нефропатии. Прогрессирование хронической почечной недостаточности приводит к необратимым изменениям NO-системы в артериальной и смешанной венозной крови. В артериальной крови депрессия NO происходит на фоне угнетения eNOS, повышения активности iNOS и увеличения концентрации пероксинитрита.

5. При ХПН на фоне диабетической нефропатии отмечаются этапные (компенсированная, суб- и декомпенсированная) и сочетанные нарушения барьерно-фильтрационной и метаболической функций легких, которые

следуют расценивать как недостаточность нереспираторной функции легких, способствующие развитию острого респираторного дистресс-синдрома на фоне генерализации азотемии. При этом пусковым этапом в развитии нарушений нереспираторной функции легких необходимо считать нарушение ее барьерно-фильтрационной функции в виде эндотелиальной дисфункции в данном органе.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

BOZARIPOV SOYIBJON JONIBEKOVICH

**EVALUATION OF NON-RESPIRATORY FUNCTION OF LUNGS IN
NEPHROPATHY OF DIFFERENT GENESIS**

14.00.16 –Normal and pathological physiology

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

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.PhD/Tib169.

The doctoral dissertation is carried out at Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english(resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific leader: **Okhunov Alisher Oripovich**
Doctor of Medicine, professor

Official opponents: **Zokirov Yorkin Uzuyevich**
Doctor of Medicine, professor

Sobirov Maksud Ataboevich
Doctor of Medicine, professor

The leading organization: Samarkand State Medical Institute

The defence will take on «_____» _____ 2018 at _____ at the meeting of Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at the Tashkent medical academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent medical academy (is registered under No.____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-14)

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2018 y.

(mailing report №: _____ on «_____» _____ 2018 y.)

G.I.Shaykhova

Chairman of the Scientific council awarding of scientific degrees, Doctor of sciences, professor

N.J.Ermatov

Secretary Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences

B.U. Iriskulov

Chairman Scientific seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: To reveal pathogenetic changes of non-respiratory function of the lungs with nephropathy of various genesis and to develop a non-invasive innovative method for their prediction.

The object of the research work: In the experiment, 40 mongrel rabbits of both sexes weighing 1500-2500 g were used, which were on the usual laboratory ration of the vivarium in the Tashkent Medical Academy, which meets the requirements of the sanitary epidemiological service.

The scientific novelty of the research work is as follows:

A new method for modeling chronic renal failure against diabetic nephropathy was developed;

It has been proved that as a result of irreversible morphological changes characteristic of characteristic angiopathy in arterioles, the development of hyalinosis and sclerosis in the vessels, starting from the 40th day, lead to impairment of the functional capacity of the kidneys;

the process of the progression of diabetic angiopathy in diabetic nephropathy morphostructural changes in the lung tissue proceeds in a gradual manner in the first period respiratory and vascular changes in the lungs, in the second period the development of inflammatory focal changes and exudative bronchitis in unchanged lung tissue, the third period of manifestation of pronounced cases of inflammation irreversible nature on the entire surface of the lung;

the development of changes in the endothelial system of the lungs with nephropathy of various etiologies, an increase in the level of proinflammatory cytokines in the blood, activation of iNOS, a decrease in NO production against a background of peroxynitrite increase on the structures of the vascular endothelial membrane, stasis and stagnation of blood in the lung capillaries, development of endothelial dysfunction of the lungs;

it was proved that with endothelial dysfunction of the lungs, the activation and release of proinflammatory cytokines into the arterial blood into the arterial bloodstream, the development of vasoconstriction resulting in a violation of the barrier-filtration function of the lungs against the background of NO production and the development of exudative bronchitis;

Implementation of the research results. Based on the results obtained, a review of the non-respiratory function of the lungs with nephropathies of various genesis has been developed and approved:

Patent for invention was received by the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan No. IAP 04955, 04.11.2011. «Method of modeling chronic renal failure in conditions of diabetic nephropathy». This method makes it possible to determine the stages of chronic renal failure and the extent of the pathological process, timely improve the mechanisms of pathogenetic treatment of patients;

The methodological manual «Morphostructural changes in the lungs with experimental diabetic nephropathy of chronic renal insufficiency» was approved

(conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8 n-d / 103 of February 6, 2017). This methodical manual has created a condition for the introduction of stages of morphostructural changes in the lungs with chronic renal failure, morphological changes in the course of the disease and mechanisms for effective prevention of the disease;

The methodological manual «New morphological characteristics of diabetic nephropathy against chronic renal failure» was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8 n-d / 103 of February 6, 2017). This method made it possible to determine the disease by a new experimental morphological characterization of diabetic nephropathy in chronic renal failure;

the results of increasing efficiency in the determination of pathogenetic mechanisms of non-respiratory function of the lungs with nephropathies of various etiologies, prolonging the life of patients and improving the quality of life were introduced into the practice of health care, in particular, the interdisciplinary central scientific laboratory of the Tashkent Medical Academy, the central laboratory of the Tashkent Medical Pediatric Institute, the central research laboratory of the Pharmaceutical Medical Institute (conclusion of the Minister of Health of the Republic of Uzbekistan 8 n-z / 66 dated 30 April 2018). Early diagnosis and prevention at different stages of the disease by determining the pathogenetic mechanisms of non-respiratory function of the lungs with nephropathy of various etiologies, starting from the 40th day, characteristic angiopathies morphological changes in the arterioles become irreversible, as a result of developing hyalinosis and vascular sclerosis, microcirculation disorders, which in turn, enable the impaired functional ability of the kidneys.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х. Хирургик сепсисда ўпкадаги оксил фракциялари алмашинувининг тавсифи // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени - 2011. - №1. 32-34 б. (14.00.00; №17).

2. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х., Хирургик сепсисда махсус қон ферментларининг фаоллиги // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени - 2011. - №2. 31-34 б.(14.00.00; №17).

3. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сайфуллаева С.А., Саттаров И.С., Атаков С.С., Компенсаторно-приспособительные реакции нереспираторной функции легких при пневмоциррозе// Вестник Ташкентской медицинской академии - 2011. - №2. С. 21-23 . (14.00.00; №13).

4. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Атаков С.С. Нереспираторная функция легких при бронхолегочных заболеваниях // Вестник Ташкентской медицинской академии - 2011. - №3 С.12-15. (14.00.00; №13).

5. Бозарипов С.Ж., Комарин А. С., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т. Роль и место эндотелиальной дисфункции в развитии патологии легких // Вестник Ташкентской медицинской академии – 2011. - №4 С.15-24. (14.00.00; №13).

6. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Атаков С.С.Ўтқир респиратор дистресс-синдроми ривожланишида лактоферриннинг ўрни ва ахамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали - 2011. - №1.105-107 б. (14.00.00; №8).

7. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О. Хирургик сепсис билан хасталанган беморларни даволашда патогенетик ёндашув // Ўзбекистон тиббиёт журнали - 2011. - №1. 26-29 б. (14.00.00; №8).

8. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Ўпка нореспиратор фаолиятининг турли хил функционал имкониятларида қонда прокалцитонин кўрсаткичларининг хусусиятлари // Ўзбекистон тиббиёт журнали - 2011.- №2. 82-84 б. (14.00.00; №8).

9. Бозарипов С.Ж., Комарин А.С., Охунов А.О. Экспериментал сурункали буйрак етишмовчилигида эндотоксемия жарёни ривожланишида ўпка нореспиратор фаолиятининг ўрни // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси - 2012. - №1. 30-32 б. (14.00.00; №13).

10. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Қандли диабетда ўпкадаги асоратлар патогенези // Ўзбекистон тиббиёт журнали - 2014. - №5.105-107 б. (14.00.00; №8).

11. Бозарипов С.Ж., Саттаров О.Т., Охунова Д.А, Саттаров И.С., Диабетик нефропатия фонида сурункали буйрак етишмовчилигининг янги

экспериментал моделини морфофункционал тавсифи // Назарий ва клиник тиббиёт журнали - 2016. - №3. 9-13 б. (14.00.00; №3).

12. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О. Диабетик нефропатия ривожланишининг патогенетик омиллари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси - 2016. - №2. 31-34 б. (14.00.00; №13).

13. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Охунова Д.А, Влияние нефропатий различной этиологии на содержание прокальцитонина в крови и в конденсате выдыхаемого воздуха // Медицинский журнал Узбекистана - 2016. - №6. С.130-134. (14.00.00; №8).

14. Бозарипов С.Ж., Саттаров О.Т., Охунова Д.А, Саттаров И.С., Особенности изменения барьерно-фильтрационной функции легких при нефропатиях различной этиологии // Вестник Ташкентской медицинской академии - 2017. - №1. С.27-30. (14.00.00; №13).

15. Vozaripov S.J., Okhunov A.O., Sattarov O.T. The condition of endothelial system under nephropathy genesis // European Science Review - Austria, Vienna. 2016. №6. - P.84-88 (14.00.00; №19).

16. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Охунова Д.А, Турли хил этиологияли нефропатияларда чиқарилган нафас конденсатидаги яллиғланиш олди цитокинларини таҳлил қилиш // Шошилинч тиббиёт ахборотномаси - 2017. - №2. 61-65 б. (14.00.00; №11).

II бўлим (II часть; II part)

17. Vozaripov S., Ohunov A., Sattarov O., Sahobov B. Pulmonary barrier function in surgical sepsis // Medical and Health Science Journal. - Praha, 2011 - Volume 7, P.81-84. (14.00.00; №43).

18. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т. Оценка эндотелиальной дисфункции при диабетической ангиопатии // Ж. Врач-аспирант – 2011. - №3 (46). 46-53 б.

19. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О. Метаболическая активность легких при хирургическом сепсисе // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.13-14.

20. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Бабаярова Ш.У., Сайфуллаева С.А. Эндотелиальная дисфункция в легких при хирургическом сепсисе// Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.14-15.

21. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Бабаярова Ш.У., Сайфуллаева С.А. Барьерная функция легких при экспериментальном сепсисе // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.22-23.

22. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Бабаярова Ш.У. Способ моделирования синдрома системной воспалительной реакции // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011. С.23-24.

23. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Бабаярова Ш.У. Патогенетические подходы к лечению больных с хирургическим сепсисом // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.86-87.

24. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Бабаярова Ш.У. Особенности клинического течения тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.124-125.

25. Бозарипов С.Ж., Азизов Е.Х., Асадов Х.Ф., Саттаров О.Т., Сахобов Б.О. Особенности этиотропной терапии тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Дни молодых ученых. Посвящены 20 годовщине независимости Республики Узбекистан – Ташкент, 2011.С.125-126.

26. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Охунова Д.А., Эрматов Н.Ж. Новый способ моделирования хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии // XXXIX International scientific and practical conference .European research: innovation in science, education and technology - London, United Kingdom, 2018. – P. 120-122.

27. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Охунова Д.А., Эрматов Н.Ж. Патофизиологические преобразования в эндотелиальной системе при нефропатиях различного генеза// XXXIX International scientific and practical conference «european research: innovation in science, education and technology - London, United Kingdom, 2018. – P. 122-125.

28. Бозарипов С.Ж., Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Саттаров И.С., Жанабаев.Б.Б., Зиякулов И.А., Саттаров О.Т. Методика оценки состояния эндотелиальной дисфункции у больных с различными клинко-патогенетическими формами синдрома диабетической стопы: Методические рекомендации - Ташкент. 2011. - 22 с.

29. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т. Диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигининг янги тажрибавий морфологик тавсифи: Услубий тавсиянома - Тошкент, 2017. - 23 бет.

30. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т. Тажрибавий диабетик нефропатия фонидаги сурункали буйрак етишмовчилигида ўпкадаги морфоструктурал ўзгаришлар: Услубий тавсиянома - Тошкент, 2017. - 20 бет.

31. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О. Способ моделирования хронической почечной недостаточности на фоне диабетической нефропатии // Патент (IAP 04955)

32. Бозарипов С.Ж., Охунов А.О., Саттаров О.Т. Электрон хисоблаш машиналари учун яратилган дастур – «Azotemia.exe» чиқарилган ҳаво конденсатида азотемия даражаси ва ўпка нореспиратор фаолияти етишмовчилигини таххислаш дастури // Патент (DGU 04036.28.10.2016)

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 30.05.2018 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 202.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.