

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЮЛДАШЕВА ДИЛДАРА ДАЛИКУЗИЕВНА

**ТАЖРИБАВИЙ ТИРЕОТОКСИКОЗДА ҚОН ХУСУСИЯТИ ҲАМДА
ЖИГАР ВА БУЙРАК МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯСИ**

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

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

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2018.4.PhD/Tib725 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ирискулов Бахтиёр Уктамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Юлдашев Носир Мухаммаджонович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Урманова Юлдуз Маҳкамовна
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 2019 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 1-ўқув биноси, 4-қават мажлислар зали. Тел./Факс: (+99878) 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., Фаробий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси, «Б» қанот, 1-қават, 7-хона. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2019 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

З.А. Гиясов

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 сўнгги 20-30 йиллар давомида қалқонсимон без (ҚБ) гормонларининг молекуляр-хужайра даражасидаги вазифаси ва кўп қиррали табиати ҳақида кўплаб маълумотлар тўпланди. Тиреотоксикоз билан бирга келувчи ҚБ касалликлари «...енгил ва ўрта оғир даражали йод етишмовчилиги мавжуд бўлган минтақаларда яшовчи аҳолининг тахминан 2% да учрайди. Популяцияда тиреотоксикоз тарқалиш синдроми 0,5-1,2% ни ташкил этади...». Ушбу синдром 40 ёшгача бўлган аҳолии орасида кенг тарқалган бўлиб, эркакларга нисбатан (0,2%), аёлларда 10 марта кўп (2%) учрайди. Тиреотоксикоз сабабли вафот этганларнинг 18% да тромбоземболия қайд этилган¹. Сўнгги йилларда тиреопатиянинг барқарор ўсиши, эндемики зоналаридан ташқарида ҳам касаллик сонини умумий касалланишнинг 20% ини ташкил этади. ЖССТ маълумотларига кўра, ҚБ патологиясидан 200 миллиондан ортиқ, сўнгги 5 йил ичида иқтисодий ривожланган мамлакатларда касаллик муттасил ошиб, аёллар орасида 31,8% ни, эркакларда 16,7% ни ташкил этди².

Жаҳонда қалқонсимон без вазифасини самарадорлигини оширишга йўналтирилган турли хил этиологияли тиреотоксикозда, юқори сифатга эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада эритроцитлар мембранаси хусусиятларини, микроциркулятор тизимининг турли ҳудудларидаги ҳолатини белгилаб берувчи электрофоретик ҳаракатчанлиги ва эритроцитлар мембранаси “ζ”-потенциалини, қоннинг реологик хусусиятларининг бузилиш динамикасининг характери ва қон оқимининг тезлиги ва унинг динамик қовушқоқлигини асослашдан иборат. Жигарда периферик қон айланиш тизимининг динамик ва статистик параметрлари ҳамда буйраклар кортикал қатлами периферик қон айланиш тизимининг динамик ва статистик параметрлари бузилишларини олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Сўнгги йилларда Ўзбекистон Республикаси ҳукумати соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш чора тадбирларини амалга оширмоқда. Бугунги кунда Ўзбекистон Республикасининг 2017-2021 йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегиясига мувофиқ ихтисослашган тиббий ёрдам сифатини ошириш асосий вазифа сифатида белгиланган³. Ҳал бўлиши кутилаётган асосий муаммолардан бири, йод етишмовчилиги ҳолатининг эрта ташхиси, юқори малакали, сифатли тиббий ёрдам ва асоратларининг профилактикаси. Бунда муҳим вазифалар қаторига даволаш усулларини такомиллаштириш, замонавий технологияларни қўллашни кенгайтириш ҳисобига турли генездаги тиреотоксикозни нотўғри даволаш натижасида юзага келадиган ногиронликни олдини олиш ҳисобланади. Бу Республика

¹ Erem S. Thyroid disorders and hyper coagulability // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - 2011. - Vol. 37, №1. - P. 17-26.

² ЖССТ ташкилот ҳисоботлари, 2017

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

аҳолисининг турли қатламлари вакилларининг ҳаёт давомийлиги, сифати ошиши ва касалланиш кўрсаткичлари камайишга асос яратади.

Диссертация доирасидаги тадқиқотлар Ўзбекистон Республикасининг 2015 йил 26 августдаги ЎзРҚ–393 «Аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги тўғрисида»ги қонуни, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071 сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охириги йилларда адабиётларда ҚБ касалликларида гемостаз тизими бузилишлари масаласи кенг муҳокама қилинмоқда. Узоқ хорижда олиб борилган тадқиқотларда тиреоид гормонларнинг гемостазга таъсири кенг ўрганилган (Horn M. Et al, 2004; Dörr M. et al, 2006; Erem C., 2011.). Vollmar В.Е. et al. (2009), Thomas W.D. et al. (2017) ва Charles R. et al (2010). Шунингдек ички аъзолар маҳаллий қон айланиш тизимини ўрганишга бағишланган бир қатор тадқиқотлар мавжуд Szymanski J. et al (2018). Яқин хориж адабиётларида олимлар томонидан тиреотоксик жигар, турли хил ҳолатларда қоннинг реологик хусусиятлари, эритроцитлар мембранаси электрокинетик хусусиятларига бағишланган тадқиқотлар натижалари келтирилган (Здюмаева Н.П. ва ҳаммуал., 2007; Осиков М.В. ва ҳаммуал., 2007; Медведев И.Н. ва ҳаммуал., 2009; Муравьев А.В. ва ҳаммуал., 2009; Курилович С.А. ва ҳаммуал., 2009; Стадник Н.А., 2014). Тиреотоксикоз ҳолатида эритроцитлар мембранаси электрокинетик хусусиятлари, уларнинг қон реологик хусусиятларига кўрсатувчи таъсири, жигар ва буйрак микроциркуляция ўзани ҳолатини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмаган.

Ўзбекистонда ўтган даврлар мобайнида микроциркуляцияга таълуқли кенг қамровли тадқиқотлар амалга оширилган: жигар, буйрак ва меъда ости беги функционал – метаболик кўрсаткичлари, турли хил патологияларда қоннинг реологик хусусиятлари, хужайра мембраналари хусусиятлари, жигарнинг ўткир ва сурункали токсик захарланишига оид ишлар (Каримов Ҳ.Я., Иргашев М.К.), меъда ва ичак ярали шикастланишлари (Даминов С.А.), панкреатит, қандли диабет (Ирискулов Б.Ў.), миокардит, юрак ишемик касаллиги (Саидов А.Б.), жигар ва буйрак ишемияси (Маҳкамов Ҳ.А.), буйрак гидронефротик трансформацияси, пиелонефрит (Шораҳмедов Ш.К.), жигар ва меъда ости беги патологияси биргаликда кечиши (Асқаров Ҳ.А.). Гемореологияга таъсир қилувчи асосий омилларидан бири, эритроцитлар

мембранаси электрокинетик хусусияти, қон оқими тезлиги ва динамик қуюқлашиши ҳисобланади. Айнан шу кўрсаткичлар тўқима микроҳудудларига зарур моддалар ва кислородни мувофиқ равишда етказиб берилишини таъминлайди ва шу билан тўқима метаболизми оптимал даражада бўлишига асос яратади. Қон оқими бузилиши, унинг қовушқоқлиги ортиши қатор асоратларга сабаб бўлиши мумкин.

Илмий адабиётларда тиреотоксикоз фонида ички аъзолар микроциркуляцияси ҳақидаги маълумотларнинг етарли эмаслиги, улардаги метаболик жараёнларни изга солиш нуқтаи-назаридан мазкур беморлар контингентига комплекс даволаш чораларини ишлаб чиқишни сезиларли даражада қийинлаштиради. Айни вақтда, кўрсатилган бузилишларни коррекция қилиш муҳим аҳамиятга эга. Тиреотоксикоз фонида беморларда реология, микроциркулятор ўзан бузилишлари эрта ташхисини йўлга қўйиш, патогенетик терапияни такомиллаштириш, даво чоралари самарасини ошириш ва асоратлар сонини камайтириши долзарб вазифа саналади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим, ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Экспериментал патологиянинг турли шаклларида фаолияти ҳаёт учун зарур бўлган аъзоларнинг структуравий ва функционал-метаболик тавсифи» (2010-2016 йй.) мавзуси доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий тиреотоксикоз шароитида қон реологик хусусиятлари, жигар ва буйракдаги микроциркулятор ўзан ҳолати ўзгаришларини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

микроциркулятор тизимининг турли ҳудудларидаги эритроцитлар мембранаси хусусиятларини белгилаб берувчи электрофоретик ҳаракатчанлик ва мембрана “ ζ ”-потенциали ўзгаришлари динамикасини ўрганиш;

қон реологик хусусиятлари бузилиш динамикаси характерлаш, қон оқими тезлиги ва унинг динамик қовушқоқлигини баҳолаш;

жигар маҳаллий қон айланиш тизимининг динамик ва статистик параметрлари бузилишларини ўрганиш;

буйраклар пўстлоқ қатлами маҳаллий қон айланиш тизимининг динамик ва статистик параметрлари бузилишларини ўрганиш;

тажрибавий тиреотоксикозда гемостаз тизимининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академиясининг вивариясида оддий рационда сақланган, оғирлиги 130-180 гр бўлган 100 та оқ, зотсиз, вояга етган эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба ҳайвонларидан олинган қон, жигар, буйрак материалларидан фойдаланилган.

Тадқиқот усуллари. Диссертация доирасидаги тадқиқотларини бажариш учун клиник-лаборатор, биофизик, иммуноферментатив, биомикроскопик текшириш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тажрибавий тиреотоксикозда эритроцитларнинг электрофоретик потенциали ва эритроцитлар “ ζ ”-потенциали тиреотоксикоз муддати ортишига боғлиқ равишда пасайиб бориши асосланган;

қон реологик кўрсаткичларининг яққол намоён бўлган ўзгаришлари қон оқимиға паст босим таъсир этувчи ҳудудларда кузатилган, алмашинув ва олиб кетувчи томирлар даражасида қон оқиш тезлигининг кескин пасайиши ва динамик қовушқоқлигининг сезиларли ортиши аниқланган;

жигар ва буйрак маҳаллий қон айланиш тизимларидаги ўзгаришлар периферик қондаги тироксин концентрацияси ортишиға мос равишда ривожланиши исботланган;

маҳаллий қон айланиш тизимидаги ўзгаришлар ҳудудий хослиги гидродинамик босим паст бўлган жигар паренхимасида кескин намоён бўлиши, тиреотоксикоз ривожланиш муддати ортиб борган сари чуқурлашиши, тажрибанинг сўнгги муддатларида қайта тикланмас структуравий бузилишларға олиб келиши билан исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

электрофоретик ҳаракатланиш пасайиши кўринишидаги эритроцитлар мембраналарнинг электрокинетик хусусиятлари ва мембрана “ ζ ”-потенциалининг ўзгаришлари тиреотоксикоздаги қон қовушқоқлиги ортиши патогенезининг асосий бўғини бўлиб ҳисобланади, реологик бузилишларнинг чуқурлиги ва кўламини белгилайди;

қон оқими тезлигининг пасайиши ва динамик қовушқоқлигининг ортиши қон оқимиға паст босим таъсир этган соҳаларида яққолроқ намоён бўлади;

тажрибавий тиреотоксикоз шароитида жигар микроциркулятор тизимида, буйракка нисбатан этароқ ва чуқурроқ бузилишлар юзаға келади;

буйрақлар пўстлоқ каватида қон оқими тезлиги ва томир деворидаги ўзгаришлар аксарият ҳолларда транзитор характерға эға бўлди.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тажрибада назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада тажриба ҳайвонлари танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларға бир-бирини мантқан тўлдирадиган клиник-лаборатор, иммунофермент, биофизикавий, статистик усуллар билан таъминланган. ҚБ патологиясидаги диагностик ва прогностик меъзонлар, турли усулларнинг қўлланилганлиги, ҳулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тиреотоксикоз моделини юзаға чиқаришнинг назарий аҳамияти патологик жараён ривожланиш босқичларини динамикада аниқлаш имконини беради. Микрогемоциркулятор бузилишлар аниқланиши, даволаш муолажаларини сифатини ошириш учун маълум даражада ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қоннинг қовушқоқлик ва эластиклик хусусиятлари бузилишининг намоён бўлиш даражасини, гемостаз параметрларининг ва айниқса жигардаги микроциркуляциянинг бузилишини аниқлашни ўз ичига олади. Бу ўз навбатида келгусида аниқланган камчиликларни коррекция қилишга қаратилган самарали усулларни ишлаб чиқишга, келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва комплекс фармакотерапия самарадорлигини оширишга хизмат қилади. Тадқиқот натижалари ҚБ патологиясида профилактика, даволаш ва реабилитация усулларини ишлаб чиқаришда назарда тутилиши лозим. Олинган тадқиқот материаллари патофизиологлар, эндокринологлар, гематологлар, терапевтлар ва бошқа соҳа мутахассислари учун мўлжалланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тажрибавий тиреотоксикозда қон хусусияти ҳамда жигар ва буйраклар микроциркуляцияси бўйича олинган натижалар асосида:

«Юқори концентрацияли тироксиннинг микроциркуляция тизимига таъсири» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 9 октябр 2018 йилдаги 8н-д/202-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма юқори концентрациядаги тироксин таъсирида юзага келувчи микроциркуляциянинг ўзгариши, паренхиматоз аъзолар фаолиятининг бузилиши ва қоннинг реологик кўрсаткичлари ўзгаришини олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар ишлаб чиқиш имконини яратган.

Тажрибавий тиреотоксикозда қон хусусияти ҳамда жигар ва буйраклар микроциркуляциясига таъсири бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиёти, жумладан, Тошкент Давлат стоматология институтининг илмий амалий маркази, Тошкент Фарманцевтика институти қошидаги координацион бирикмалар синтези ва фармакологик-токсикологик тадқиқотлар лабораторияси илмий тадқиқотлар амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 14 январ 2019 йилдаги 8н-з/5-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши жигар ва буйракларда микроциркуляция ва қоннинг реологик хусусиятларини бузилиши, тиреотоксикозда паренхиматоз органларда ривожланиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та, жумладан, 3 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан 2 та Республика ва 1 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 101 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожлантиришининг устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгиликлари ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар берилди.

Диссертациянинг «**Тиреотоксикоз патогенезининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида тиреотоксикознинг ҳозирги кундаги муаммоларига маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг илмий иш нашрларининг таҳлилий натижалари келтирилган. Ушбу патологиянинг ривожланиши, этиологияси ва патогенези механизми тўғрисидаги илмий ва амалий аҳамияти баён этилган. Мазкур муаммо бўйича охириги йилларда чоп этилган илмий мақолаларда тиреотоксикоз гормонларнинг ички аъзолар фаолияти кўрсаткичларига, иммун ва гемостаз тизимларига таъсири ёритилган. Кенг кўламдаги илмий тадқиқотлар мавжудлигига қарамай, тиреотоксикозда қоннинг реологик хусусиятлари ва микроциркулятор тизимидаги ўзгаришлар, мазкур муаммони ҳал этиш бўйича илмий изланишларни давом эттириш заруратини белгилаши очиб берилган.

Диссертациянинг «**Тажрибавий тиреотоксикозда гемореология ва микроциркуляцияни баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тажрибавий материалларнинг умумий таърифи берилган бўлиб, унда тадқиқотнинг умумий усуллари баён этилган. Тадқиқотларда Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиология хизматлари талабларига жавоб берадиган, Тошкент тиббиёт академиясининг лаборатор вивариясида, доимий оддий рационда сақланган, бошланғич вазни 130-180 гр бўлган 100 та вояга етган, оқ, наслсиз эркак каламушлардан фойдаланилди.

Тадқиқот мақсади ва вазифаларидан келиб чиқиб, барча ҳайвонлар тажрибаларнинг биринчи босқичида тажриба муддатларига мос равишда ҳар бирида 12 бош каламуш бўлган 4 гуруҳга бўлинди. Уларда тиреотоксикоз фониди 7, 14, 21, 28 кунларида эритроцитлар мембранаси электрофизик хусусиятлари, қон реологик хусусиятлари, микроциркулятор ўзгаришлари ўрганилган. Тажрибаларнинг иккинчи босқичида барча муддатларда қон гемостатик тизими фаоллигини ўрганиш учун ҳар бирида 10 тадан каламуш бўлган 4 гуруҳ ташкил этилди. Назорат гуруҳи сифатида 12 та интакт каламуш (патологик жараён моделлаштирилмаган) жонзотлар олинди.

Тиреотоксикознинг тажрибавий модели Л.М. Голбер ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқилган тироксинни қўллаш усули ёрдамида олинди. Тажриба учун олинган каламушларига 100 мкг/кг тана вазни ҳисобидан L-тироксин (Berlin-Chemie, Германия) 28 кун давомида per os юборилди.

Эритроцитлар мембранаси “ζ”-потенциали А.В. Путвинский ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқарилган усул ёрдамида ўрганилди.

Эритроцитлар Cl^- концентрацияси паст бўлган муҳитга солинади. Бунда хужайра ичида мусбат белгига эга бўлган диффуз хлорланган мембрана потенциали ҳосил бўлади. Потенциал энг юқори кўрсаткичларигача етганда, катионлар учун мембрана ўтказувчанлиги кескин ошади. Айнан шу ҳолат диффуз хлорли эритроцитлар мембранасининг электрик тарзда тешилишига олиб келади. Мембрана потенциалининг бу катталигида, эритроцитлар қисман гемолизга учрайди ва улардан K^+ чиқиши ортади.

Эритроцитларнинг электрофоретик ҳаракатланишини ўрганиш учун В.С. Столяр микрометодидан фойдаланилди. Бу усулнинг моҳияти шундан иборатки, махсус Горяева камерасида микроскоп остида эритроцитнинг кумуш электрод билан юзага келтирилган электр майдонида ҳаракатланиш тезлиги ўлчанади (15та эритроцитнинг ҳар хил йўналишдаги тезлиги ўлчанади).

Қоннинг реологик хусусиятини аниқлашда В.М. Удовиченко модификациясидаги Коупли усулидан фойдаланилди. Шиша капилляр найчада қон томчиси силжиш тезлиги ва қовушқоқлиги аниқланди (ҳар бир тадқиқотдан сўнг капилляр найча 0,5% нашатир спиртида ювиб, тозаланган). Қон қовушқоқлиги 2, 4, 8, 12, 16 мм.с.у.ст. гидростатик босим кўрсаткичлари таъсирида аниқланди. Қон оқимида кўрсатилаётган бу босим катталиклари маҳаллий қон айланиш тизимидаги турли қисмлардаги босимга мос келади.

Жигар ва буйраклар микроциркулятор ўзани биомикроскопияси учун «ЛЮМАМ - ИЗ» (ЛМОМ, РФ) люминесцент микроскопидан фойдаланилди. Биомикроскопик микроструктур кўрсаткичлар рақамли телевизион анализатор билан уланган ҳолда рақамли камера дискига муҳрланди. Тажриба 70 мг/кг тана вазни ҳисобидан, умумий тиопентал наркози билан бажарилди. Наркоздаги тажриба ҳайвони иситишга мосланган ($37^{\circ}C$) тана ҳароратини сақлаб берувчи манипуляцион тахтачага мустаҳкамланди. Қорин бўшчилиги қовурға равоғи пастки қисмидан айлана чизик ҳосил қилиб кесилди. Жигар нафас ҳаракатини чегаралаш учун махсус фиксацияловчи ойнача диафрагма ва жигар оралиғига ўрнатилди. Буйраклар устки капсуласи гидропрепаровка усулида олиб ташланган ҳолда тажрибага олинди. Аъзолар устки қисмини намлигини таъминлаш учун доимий равишда NaCl нинг 0,9% ли физиологик эритмаси билан ювиб турилди. Тадқиқотларда маҳаллий қон айланиш тизими микромироларининг диаметри ва қон оқими тезлиги аниқланди.

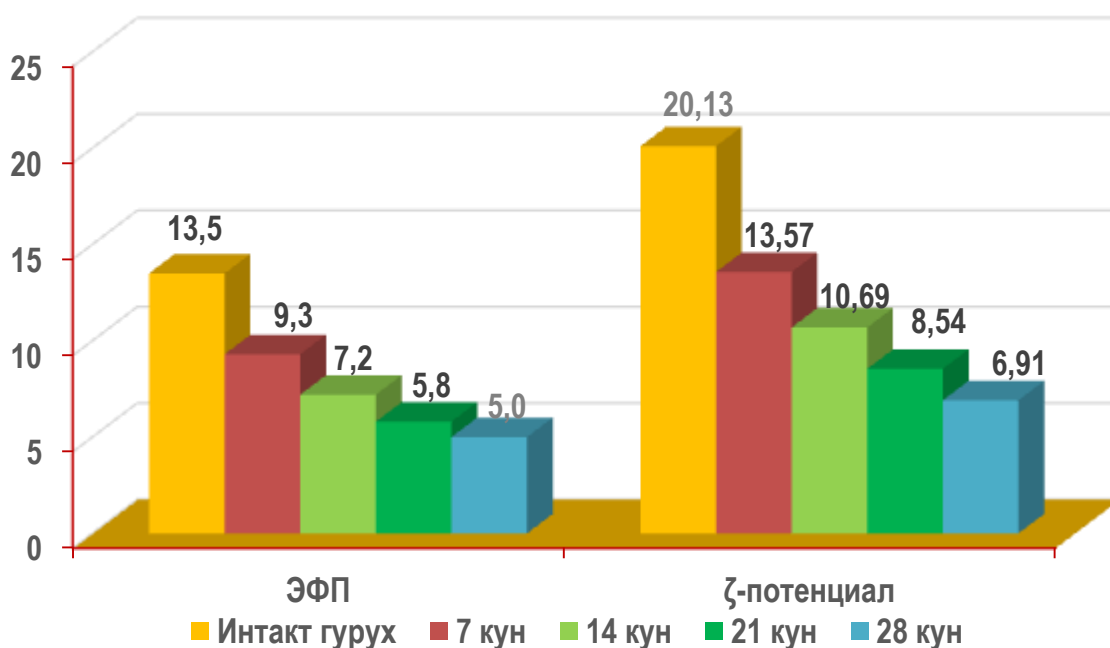
Олинган натижалар статистик таҳлилида Statistica version 6.0 программаси қўлланилиб, Стьюдент вариацион статистик усулидан фойдаланилди (ишончилилик меъзони $p < 0,05$).

Диссертациянинг «**Тажрибавий тиреотоксикозда эритроцитлар мембранаси хусусиятларининг ҳолати**» деб номланган учинчи бобида, эритроцитлар деформацияси тўғрисидаги маълумотлар келтирилган бўлиб, улар клиник-физиологик кўрсаткичларнинг асосий қисми ҳисобланади. Эритроцитларнинг бу кўрсаткичлари микроциркуляция даражасида турли кўринишдаги патологияларда томирлар бўйлаб қоннинг ҳаракатини

белгилайди. Эритроцитлар мембранаси ўтказувчанлигини бузилиши ҳужайра ичи ва ташқи томонидаги мувозанатни бузилишига олиб келади ҳамда мембрана электрокинетик параметрларини силжишига сабаб бўлади.

Тадқиқотнинг дастлабки кунларидан бошлаб, тиреотоксикозда эритроцитлар мембранасининг электрофоретик потенциали (ЭФП) ва “ζ”-потенциали кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар аниқланди (1-расм). Агарда ЭФП кўрсаткичи интакт ҳайвонларда $1,35 \pm 0,07$ μ /сек/v/см тенг бўлса, тажрибанинг 7 кунига келиб $0,93 \pm 0,05$ μ /сек/v/см (31,4%) га тенг бўлди. Эритроцитлар “ζ”-потенциали катталиги интакт ҳайвонларда $20,13 \pm 0,88$ μ Вт га тенг бўлди. Тажрибанинг 7-куни, бу параметр тажриба ҳайвонларида $13,57 \pm 0,62$ μ Вт га тенг бўлиб, интакт ҳайвонлар кўрсаткичидан 32,6% га пасайган.

14 кундан сўнг эритроцитлар мембранасининг параметрлари ўзгаришлари чуқурлашишида давом этди.



1-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда эритроцитлар мембранаси электрофоретик ва “ζ”-потенциали.

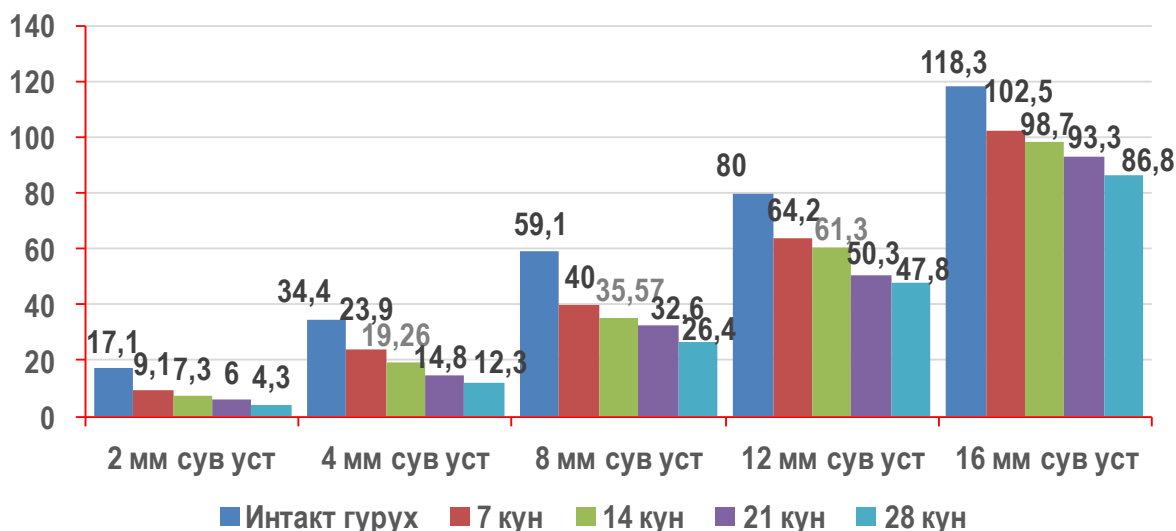
Аввалги муддатга нисбатан ЭФП 15,3% пасайди ва $0,72 \pm 0,04$ μ /сек/v/см га тенг бўлди. Эритроцитларнинг “ζ”- потенциаллари эса 14,3% га камайиб, $10,69 \pm 0,57$ μ Втга тенг бўлади.

Тадқиқотнинг 21-куни электрофоретик потенциал олдинги муддатга нисбатан 10,4% пасайган, ва $0,58 \pm 0,03$ μ /сек/v/см ташкил этди, интакт ҳайвонлар кўрсаткичидан 57,1% камайган. Эритроцитлар “ζ”-потенциали аввалги даврига нисбатан 10,7% га камайди ва $8,54 \pm 0,51$ μ Вт тенг бўлди. Бу кўрсаткич интакт ҳайвонларнинг қийматидан 57,6% кам. Тажрибанинг якуний муддати (28-кун) эритроцит мембраналарининг параметрлари янада пасайди. Электрофоретик потенциал $0,50 \pm 0,03$ μ /сек/v/см ва “ζ”-потенциал $6,91 \pm 0,43$ μ Вт тенг. Бу кўрсаткичлар мос равишда интакт ҳайвонлар кўрсаткичидан 63,2% ва 65,7% га пасайган.

Тадқиқот натижаларидан кўришиб турибдики, тиреоид гормонлар эритроцитлар мембраналарининг биофизик хусусиятларига таъсир қилади. Қон оқимидаги эритроцитларнинг электростатик кучланишининг пасайиши, қоннинг белгилари ва шаклли элементларининг қовушқоқ-эластик хусусиятлари билан белгиланади. Эритроцитлар мембранаси электрокинетик хусусиятларининг бузилиши қоннинг реологик хусусиятлари бузилишида таянч нукта бўлиб ҳисобланади. Қоннинг эластик-қовушқоқ хусусиятларининг мазкур бузилишлари тиреотоксикоз даврида юзага келадиган микроциркуляция даражасидаги умумий периферик қаршиликнинг ўсишига сабаб бўлади. Қон айланишининг бу хилдаги ўзгаришлари модда алмашинув бузилиш патогенезида асосий омил бўлиб ҳисобланади. Бу ўз навбатида келгусида ривожланиши мумкин булган ўзгаришларни бартараф этишга қаратилган тегишли чоралар кўришни тақозо этади.

Диссертациянинг «**Экспериментал тиреотоксикоздаги қоннинг реологик хусусиятларининг ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида тажрибавий тиреотоксикоз фонида қоннинг динамик қовушқоқлиги ва оқим силжишлар тезлиги тавсифи акс эттирилган. Тажрибавий тиреотоксикозда қон оқими силжишлари тезлиги ва миқдорини ўрганиш қон оқимида таъсир этадиган босимнинг деярли барча қийматларида сезиларли даражадаги ўзгаришлар юзага келишини кўрсатди.

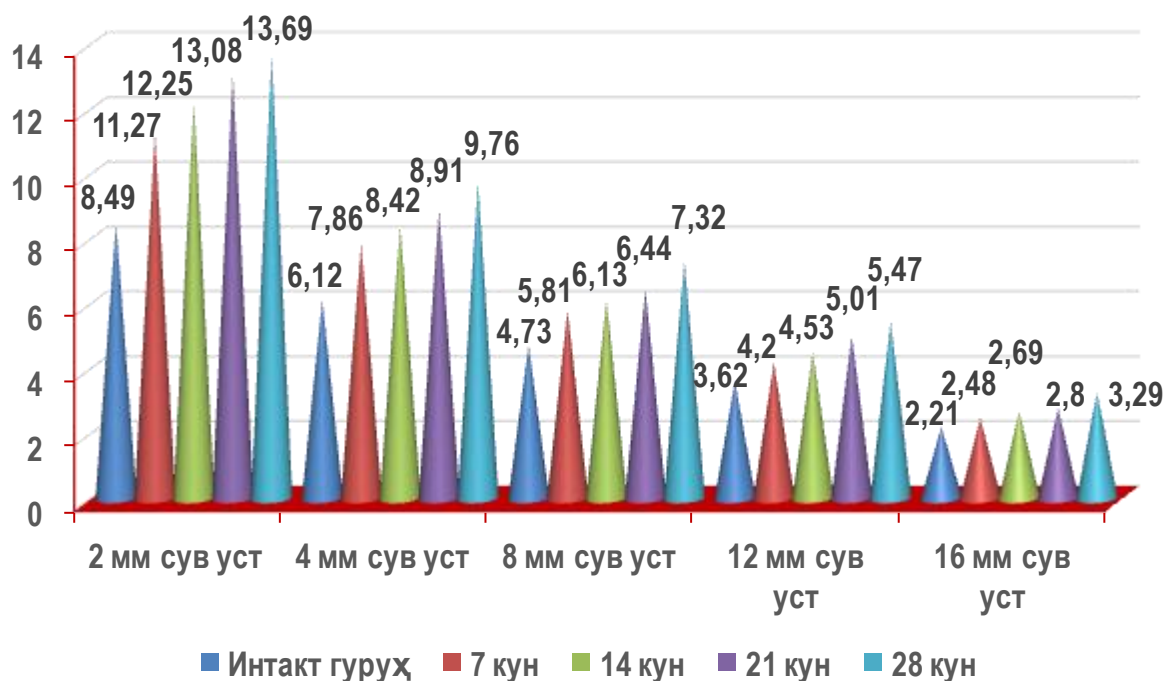
Тажрибанинг 7-куни тажриба ҳайвонларида қон оқим тезлигининг силжиши 2 мм.сுவ.уст босим таъсирида $9,07 \pm 0,74 \text{ с}^{-1}$ ва 16 мм.сுவ.уст босим таъсирида $102,47 \pm 6,28 \text{ с}^{-1}$ тенглиги аниқланди. Бу интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан мос равишда 46,9% ва 13,4% паст (2-расм).



2- расм. Тажрибавий тиреотоксикозда қон оқими силжиш тезлиги.

Қоннинг динамик қовушқоқлиги силжиш тезлигига мос равишда ўзгарди. Босим 2 мм.сув.уст. бўлганда динамик қовушқоқлик 32,8% га ошди

ва $11,27 \pm 1,28$ сПз ва 16 мм.сув.уст. бўлганда 12,3% га ошди ва $2,48 \pm 0,15$ сПсни ташкил қилди (3-расм).



3-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда қоннинг динамик қовушқоқлиги.

Тажрибанинг 14-кунида қоннинг реологик хусусиятлари кўрсаткичлари бузилиши мураккаблашишда давом этди. Минимал босим қийматларини қўллашда $7,31 \pm 0,42$ с⁻¹, максимал босим кўрсаткичларида эса $98,67 \pm 4,71$ с⁻¹ га тенг бўлди. Бу мос равишда интакт ҳайвонлар кўрсаткичидан 57,2% ва 16,6% га паст бўлди.

Тажрибанинг кейинги даврларида қоннинг реологик хусусиятлари бузилиши ривожланишиб борди. 21-кундан сўнг 2 мм.сув.уст. босимини қўллашда силжиш тезлиги $5,96 \pm 0,38$ с⁻¹ бўлиб, бу интакт ҳайвонлар гуруҳдаги қийматдан 65,1% кам. Динамик қовушқоқлик кўрсаткичлари 54,1% га ошди ва минимал қон оқимиға татбиқ этилган босимнинг қиймати $13,08 \pm 1,43$ сПсни ташкил этди. Босим 16 мм.сув.уст.да динамик қовушқоқлик 26,5% га ошди ва $2,80 \pm 0,23$ сПсни ташкил этди.

Тажрибанинг 28-куни силжиш тезлиги 2 мм.сув.уст. босим бўлганда $4,32 \pm 0,21$ с⁻¹ гача камайди, бу эса интакт ҳайвонларга қараганда 74,7% паст натижа демакдир. Босим 16 мм.сув.уст. кўрсаткичда қўлланилганда, силжиш тезлиги $86,75 \pm 5,83$ с⁻¹ тенг, бу интакт ҳайвонлар қийматидан 26,7% кам демакдир. Шу каби бузилишлар қоннинг динамик қовушқоқлигини ўрганишида ҳам аниқланди. Олинган натижалар қон оқимиға татбиқ этилган босимнинг паст кўрсаткичларида қоннинг реологик хусусиятлари чуқурроқ бузилганлигини кўрсатди.

Паст босимли ҳудудларда қўлланилган босим қиймати, юракдан узоқлашган сари ошиб боради. Томирлар ўзанининг бу қисмида, миокарднинг қисқариш кучи, периферик томирлар ўзани қаршилигига қараб

пасайиб боради; қоннинг реологик хусусияти ўзгарганда, метаболик, нейрогуморал омилларнинг ўзаро муносабати ва қоннинг шаклли элементларига боғлиқ ҳолда аввал томирлар функционал ҳолати ўзгаради, трансмурал босим ва вазоконстриктор реакция, нейрогуморал стимуляцияга жавобан микроциркулятор томирларда морфологик ўзгаришлар, уларнинг моделлаштириши асосида шаклланади. Гидростатик босим ошганда, артериолаларнинг дилатация резерви пасаяди. Шунинг учун қоннинг қовушқоқлиги, томирларнинг умумий периферик қаршилиги ошиб боради. Томирлар ўзанининг дилатация резерви чекланганда, реологик параметрлар ўзгача тус ола бошлайди, қовушқоқлик ошиб бориши томирлар умумий периферик қаршилиги ҳам ошиб боради, бу тўқималарга кислородни оптимал даражада етиб келишига қаршилик қилади. Шунда қилиб, қоннинг реологик хусусиятлари бузилиши, томирларнинг умумий периферик қаршилигининг микроциркуляция даражасида ошиши, симпатикотония билан биргаликда, тиреотоксикоз ҳолатида, моддалар алмашинуви бузилишининг патогенезида асосий бўғин ҳисобланади.

Диссертациянинг «Тажрибавий тиреотоксикозда жигар ва буйраклар кортикал қатлами микроциркуляциясининг ҳолати» деб номланган бешинчи бобида тиреотоксикознинг ривожланиш динамикасида жигар ва буйраклардаги биомикроскопик тадқиқот натижалари баён этилган.

Тажрибанинг 7-куни жигар микроциркулятор ўзанининг ангиоархитектоникаси сақланган (4-расм).



4-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда жигар микроциркуляцияси. Тажрибанинг 7-куни L-тироксин юборилгандан сўнг. Объектив 10×0,40.

Синусоидлар девори чегаралари аниқлиги бироз йўқолган. Баъзи синусоидлар даражасида шаклли элементларнинг агрегация ўчоқлари қон оқимини тўхташи билан бирга намоён бўлган. Синусоидлар диаметри $10,21 \pm 0,79$ мкм га тенг (меъёр кўрсаткичларидан 12,9% ошган), уларда қон оқими тезлиги $0,169 \pm 0,017$ мм/сек (меъёр кўрсаткичларидан 36,6% пасайган). Марказий йиғувчи венулалар чегаралари аниқлигини йўқотмаган. Ушбу томирлардаги қон оқимининг узлуксизлиги сақланган. Портал венулалар

диаметр $35,04 \pm 1,80$ мкм (меъёр кўрсаткичларидан 25,6% ошган), қон оқими тезлиги $0,140 \pm 0,012$ мм/сек (меъёр кўрсаткичларидан 38,4% пасайган). Периваскуляр ўзгаришлар аниқланмади. Буйрақлар пўстлоқ қавати маҳаллий қон томирлар ўзани ангиоархитектониқаси сақланган (5-расм).



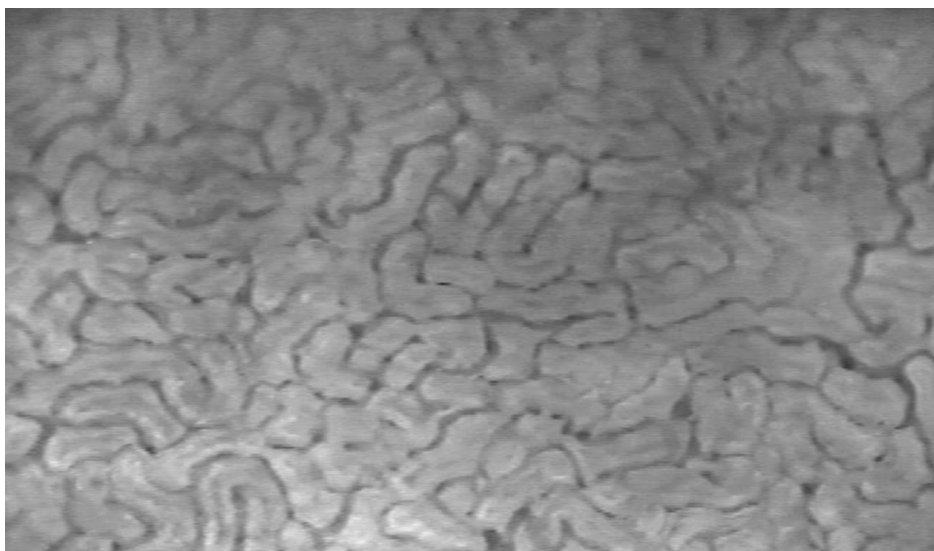
5-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда жигар микроциркуляцияси. Тажрибанинг 14-куни L-тироксин юборилгандан сўнг. Объектив $10 \times 0,40$.

Томирларда қон оқими тез, равон, узлуксиз проксимал эгри каналчалар девори меъёрда, аниқ ва текис. Уларнинг диаметри $8,62 \pm 0,22$ мкм, интакт ҳайвонлар мос кўрсаткичларидан сезиларли даражада ўзгармаган. Қон оқими тезлиги ҳам сезиларли равишда ўзгармаган - $0,399 \pm 0,031$ мм/сек. Функцияси тўхтаган капиллярлар кўриш майдонида кузатилмайди. Венулалар диаметри $48,77 \pm 3,15$ мкм ташкил қилди (меъёр кўрсаткичларидан 10,2% ортиқ), қон оқими тезлиги $0,230 \pm 0,014$ мм/сек (меъёр кўрсаткичларидан 13,7% паст).

Тажрибанинг 14-кунида ўтказилган тадқиқотлар жигар тўқимасида кенгайган синусоидлар ва қон оқимидан узилиб қолган ўчоқлар мавжудлигини кўрсатди. Қон оқимининг секинлашиши кўпроқ марказий йиғувчи венулалар даражасида намоён бўлди, венулалар диаметри $47,04 \pm 2,01$ мкм (меъёр кўрсаткичларидан 68,8% ортиқ). Қон оқими тезлиги $0,119 \pm 0,008$ мм/сек (меъёр кўрсаткичларидан 47,5% паст). Портал венулалар диаметри $38,67 \pm 2,93$ мкм (меъёр кўрсаткичларидан 12,8% ортиқ), қон оқими тезлиги эса $0,204 \pm 0,013$ мм/сек (меъёр кўрсаткичларидан 38,3% паст). Фаолият юритаётган қон томирларида қон оқими донатор характерга эга бўлади. Эритроцитларнинг периваскуляр диапедезининг яқка ўчоқлари аниқланди.

Буйрақлар кортикал қатламининг ангиоархитектониқаси сақланиб қолган (6-расм). Микроциркуляциянинг динамик ва статик кўрсаткичларида статистик ишонарли ўзгаришлар аниқланмади. Проксимал эгри каналчалар капиллярлари $8,79 \pm 0,36$ мкм тенг, 2,4% ташкил қилди. Қон оқимининг

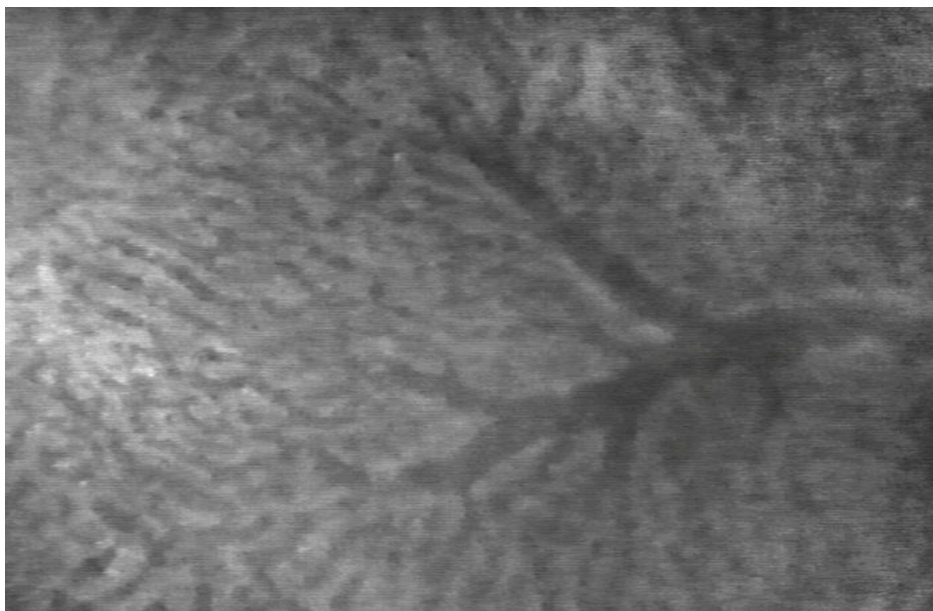
тавсифи ва тезлиги сезиларли ўзгаришларга учрамаган. Проксимал эгри каналчалар капиллярлари қон оқими тезлиги $0,382 \pm 0,040$ мм/сек (мейъёр кўрсаткичларидан 12,4% пасайган). Капиллярлар деворлари орасидаги чегарани ва эгри каналчалар емирилишининг якка ўчоқлари, капилляр деворларининг плазматик тўйиниши ҳисобига юзага келиши мумкин. Венулалар диаметри $50,32 \pm 4,24$ мкм (мейъёр кўрсаткичларидан 13,7% ошган), уларда қон оқими тезлиги $0,216 \pm 0,027$ мм/сек тенг (мейъёр кўрсаткичларидан 19,2% пасайган).



6-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда буйрак микроциркуляцияси. Тажрибанинг 14-куни L-тироксин юборилгандан сўнг. Объектив $10 \times 0,40$.

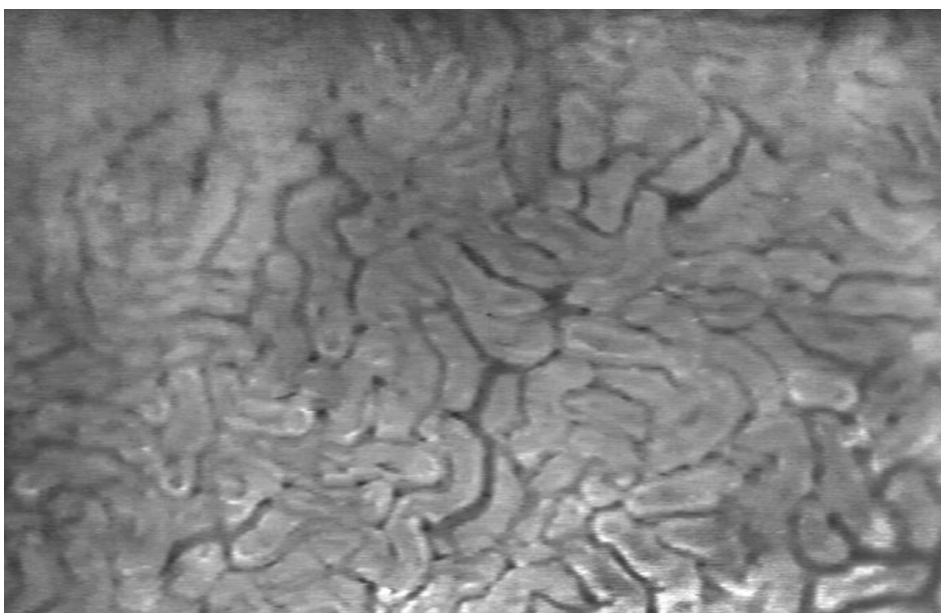
21 кундан сўнг жигардаги микроциркулятор оқим бузилишининг ўзгаришлари, ўтган муддатги нисбатан солиштирилганда янада яққолроқ намоён бўлди. Венозли гиперемия ва стаз ўчоқлари кенгайган. Бу эса марказий йиғувчи венулалар диаметрининг $47,65 \pm 2,28$ мкм кенгайиши билан намоён бўлди, мос ҳолда мейъёр кўрсаткичларидан 71% ошган. Улардаги қон оқими тезлиги $0,095 \pm 0,010$ мм/сек (мейъёр кўрсаткичларидан 58,2% паст). Портал венулалар даражасидаги ўзгаришлар яққол кўринишга эга бўлмади. Фаолият олиб бораётган синусоидларда қон айланишининг бузилиши даражаси аввалги муддатлар билан таққослаганда янада аниқроқ кўринган. Синусоидлар диаметри $12,61 \pm 0,56$ мкм гача кенгайган, улардаги қон оқими тезлиги $12,61 \pm 0,56$ мм/сек гача пасайган. Эритроцитларнинг периваскуляр диапедези кенг тарқалган характерга эга бўлиб, жигар бўлакчаларига хос бўлган қон томир ангиоархитектоникасининг бузилишига олиб келган. Буйракларнинг пўстлоқ қаватидаги ўзгаришлар жигарда аниқланган ўзгаришлардан кескин фарқ қилган. Бу ерда ангиоархитектоника сақланиб қолган, капиллярларнинг контурлари текис, аниқ, аммо жигарда бўлгани каби, томирларда агрегатлар юзага келган. Проксимал эгри каналчалар капиллярлар диаметри $9,32 \pm 0,45$ мкм гача кенгайган. Улардаги қон оқими тезлиги 16,9% га секинлашиб, $0,362 \pm 0,027$ мм/сек га тенг бўлган.

Тадқиқотнинг сўнгги даври (28 кун) олдинги муддатларда тасвирланган ўзгаришларнинг кучайиши билан тавсифланади (7-расм).



7-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда жигар микроциркуляцияси. Тажрибанинг 28-куни L-тироксин юборилгандан сўнг. Объектив 10×0,40.

Жигар ангиоархитектоникаси бутунлай бузилган, синусоидларнинг кўп қисмида стаз, перисинусоидал бўшлиқларда қон экстравазацияси қайд этилган.



8-расм. Тажрибавий тиреотоксикозда буйрак микроциркуляцияси. Тажрибанинг 28-куни L-тироксин юборилгандан сўнг. Объектив 10×0,40.

Синусоидлар диаметр $12,87 \pm 0,88$ мкм тенг, улардаги қон оқими $0,099 \pm 0,010$ мм/сек тенг. Жигар маҳаллий қон айланиш тизимининг барча

таркибий қисмларида мазкур ўзгаришлар аниқланган. Қон оқими тезлиги кескин пасайган.

Буйрақлар пўстлоқ қавати ангиоархитоникаси, жигарга нисбатан сақланиб қолган (8-расм). Микротомирлар ўзанида қон оқимининг тўхташи ва микротомирлар контурининг ювилиши қайд этилган. Фаолияти тўхтамаган капиллярлар диаметри $11,33 \pm 0,56$ мкм, улардаги қон оқими тезлиги $0,341 \pm 0,025$ мм/сек.

Олинган натижалар асосида жигардаги микроциркулятор кўрсаткичларнинг бузилишлари, гидродинамик босимининг пастлиги туфайли буйрак пўстлоқ қаватининг периферик бузилишларига нисбатан яққолроқ намоён бўлганлигини таъкидлаш учун асос бўлган. Бу тиреоид гормонлар юқори концентрациясининг таъсири билан боғлиқ. Тиреотоксикозда периферик қон томирлар умумий қаршилиги ва томирлар қисқариш реакциясининг пасайиши кузатилади. ҚБ функциясининг бузилиши эндотелиал дисфункцияга ҳамда коагуляция ва фибринолиз тизимидаги мувозанатнинг бузилишига олиб келади. Гипертиреоз ҳолатининг патогенезида айнан шу аспекти, қоннинг гидродинамик босими ва қон оқимининг тезлиги, буйрақларга нисбатан олганда пастлиги, жигардаги микроциркулятор бузилишларнинг яққол намоён бўлишини кўрсатиб берди. Жигар қон айланиш тизимининг ўзига хослиги, яъни унга келувчи қоннинг $\frac{3}{4}$ қисми v. portae тизимидан келиши ҳисобига микроциркулятор ўзанда паст босим юзага келиши муҳим роль ўйнайди. Буйрақларда эса бунга тескари бўлган ҳолат кузатилади, сабаби уларнинг бевосита аортанинг қорин қисмидан қон билан таъминланиши микроциркулятор ўзандаги юқори босимни белгилайди.

Диссертациянинг «**Тажрибавий тиреотоксикозда қонда гемостаз тизими кўрсаткичларини ўрганиш**» деб номланган олтинчи бобида тажриба ҳайвонлари қонининг гемостаз кўрсаткичлари натижалари тақдим этилган. Гемостаз тизими организмнинг гомеостазини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга. Бу биологик тизим, қоннинг суюқлик ҳолатини таъминлайди, шу билан биргаликда қон кетишини олдини олади, қон томир деворларини структур бутунлигини таъминлайди, улар шикастланганда тромб ҳосил қилиб тиклайди. Тиреоид гормонлар организмнинг қон ивиш тизимига ва хужайралар таркибига таъсирга этади. Бу ҳолат диссертация ишининг вазифаларидан бирини белгилаган бўлиб, тажрибавий тиреотоксикозда лаборатор ҳайвонлар гемостаз тизимини динамикадаги ўзгаришлари назоратини тақазо этди.

Интакт ҳайвонлар қон ивишини текширилганда тромбоцитлар кўрсаткичи $416,0 \pm 20,5 \times 10^9$ /л тенг бўлди (1-жадвал). Тажриба ҳайвонлари тромбоцитлари тажрибанинг 7-кунида $431,2 \pm 17,3 \times 10^9$ /л тенг, мос равишда интакт ҳайвонлар қийматидан 3,6% ошган. Тажрибанинг 14 чи кунида тромбоцитлар $440,5 \pm 12,6 \times 10^9$ /л тенг бўлди, мос ҳолда 5,7% ошди. 21 кундан сўнг тромбоцитлар миқдори $496,0 \pm 15,0 \times 10^9$ /л тенг, мос равишда интакт ҳайвонлар қийматидан 19,2% ошди. Айниқса, тажрибанинг 28 чи куни тиреотоксикоз фонида тромбоцитлар миқдори ошиб борди ва

510,3±20,0×10⁹/л ташкил қилди, мос ҳолда интакт каламушлар кўрсаткичидан 22,5% ошди. Бу ҳолат тажрибадаги ҳайвонларда узоқ давом этувчи тиреоид гормонлар дисбаланси, тромб ҳосил бўлиш эҳтимолини оширади деган тахминларимизни тасдиқлади.

1-жадвал

Динамик кузатувдаги лаборатор ҳайвонлар гемостаз тизими кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Интакт гуруҳ	7 кун	14 кун	21 кун	28 кун
Тромбоцитлар × 10 ⁹ /л	416,0±20,5	431,2±17,3	440,0±12,6	496,0±15,0***	510,3±20,0***
ҚФТВ, сек	22,4±0,45	18,4±0,41***	17,8±0,55***	17,0±0,55***	16,8±0,86***
Протромб. вақти, сек	23,6±1,1	22,8±1,84	20,6±0,9*	16,1±0,75***	15,4±0,92***
Фибриноген, г/л	1,7±0,33	1,98±0,30	2,15±0,36	2,30±0,40	2,88±0,27*

Изоҳ: *- фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли ва 28 кун назорат (* - P<0,05; ** - P<0,01; (***) - P<0,001).

Муҳим кўрсаткичлардан бири қисман фаол тромбопластин вақти, шуни кўрсатдики, 28 кун давомида бу кўрсаткич интакт ҳайвонлар қийматидан сезиларли ўзгаришга учрамади ва 22,4±0,45 сек тенг бўлди. Тажрибанинг 7 чи кунда қисман фаол тромбопластин вақти 18,4±0,41 сек тенг бўлди, интакт ҳайвонлар қийматидан 18,1% камайган. 14 кундан сўнг қисман фаол тромбопластин вақти 17,8±0,55 сек тенг, интакт ҳайвонлар қийматидан 20,5% пасайган. 21 кундан сўнг қисман фаол тромбопластин вақти 17,8±0,55 сек тенг, интакт ҳайвонлар қийматидан 24,5% пасайган. Вақт ўтиши билан тажрибавий тиреотоксикозда динамикада (28 кун кузатувда) гормонлар дисбалансида қисман фаол тромбопластин вақти интакт ҳайвонлар қийматидан 25% қисқарди, мос равишда 16,8 ± 0,86 сек на ташкил қилди.

Протромбин вақти кўрсаткичи интакт каламушларда 23,6±2,1 сек тенг. Тажрибанинг дастлабки 7 кундан сўнг протромбин вақти 22,8±1,84 сек, мос ҳолда интакт ҳайвонлар қийматидан 3,5% пасайган. 14 кундан сўнг 12,8% қисқарди, 20,6±0,9 сек ташкил қилди. Кузатувнинг 21 кун тажриба ости ҳайвонларда протромбин вақти 16,1±0,75 тенг, мос равишда 31,8% интакт ҳайвонлар қийматидан пасайди. Шундай қилиб, 28 кундан сўнг протромбин вақти кўрсаткичи 15,4±0,98 сек тенг, интакт ҳайвонлар қийматидан 34,8% камайган.

Тажрибага олинган ҳайвонларда фибриноген миқдори интакт гуруҳда 1,7±0,33 г/л тенг, аввалги 7 кунлик кузатувда интакт ҳайвонлар қиймати билан солиштирганда 1,98±0,3 г/л тенг, мос ҳолда 16,4% ошган. Кузатувдаги ҳайвонларнинг тиреотоксикоз ҳолатида 14 кундан кейин фибриногенни енгил ошиши аниқланди ва 2,15±0,36 г/л тенг, интакт ҳайвонлар қийматидан 26,4% ошган. Тажрибанинг 21 кун ва айниқса 28 кун кузатувларда фибриноген

миқдори интакт гуруҳ билан солиштирганда $2,30 \pm 0,40$ г/л ва $2,88 \pm 0,27$ г/л тенг бўлди, мос равишда интакт ҳайвонлар қийматидан 35,2% ва 69,4% ошди.

Тиреоид гормонларнинг коагуляцияси – фибринолиз тизимига таъсири, уларнинг рецепторлари билан боғланиши даражасига боғлиқ. Нормал ҳолатда эндотелий адгезия, тромбоцитлар агрегацияси ҳамда коагуляция реакциясини эффектив бартараф этади. Гемостатик реакцияларда асосий вазифа тромбоцитларга юклатилганлиги боис, уларнинг юқори миқдори тажриба ости каламушларда қоннинг ивиши ошишидан дарак беради (гиперкоагуляция синдроми). Тажрибадаги кузатув остидаги ҳайвонлар гемостаз тизимини характерловчи асосий анализларни таҳлил қилинганда, тажрибавий тиреотоксикозда тромбоцитозни ошиб бориши, қисман фаол тромбопластин вақти ва протромбин вақтини қисқариши, фибриноген миқдоринини ошиши аниқланди.

Таъкидлашимиз жоизки, олинган натижалар, мембраналар структурасини стабиллаш, микроциркуляция ўзанини асосий компонентларини тиклаш ҳамда янги замонавий даволаш усуллари ишлаб чиқаришда, ўзгаришларни коррекция қилиш учун янгича ёндашиш йулини очади.

ХУЛОСА

«Тажрибавий тиреотоксикозда қон хусусиятлари ҳамда жигар ва буйрақлар микроциркуляцияси» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тажрибавий тиреотоксикоз эрта муддатларда эритроцитларнинг электрофизиологик хусусиятлари, қон реологияси, микроциркулятор тизимининг динамик ва статик параметрлари бузилиши билан кечади ва бу ўзгаришлар айниқса жигарда яққолроқ намоён бўлади.

2. Эритроцитлар мембранаси электрофизикавий хусусиятларининг (эритроцитлар электрофоретик потенциали ва “ ζ ”-потенциали) тиреоид гормонларнинг юқори концентрациялари таъсирида бузилиши, фикримизча, тиреотоксикоз патогенезида асосий омил бўлиб, реологик ўзгаришларнинг оғирлик даражасини белгилайди. Қон оқимини силжиши тезлиги ва динамик қовушқоқлигининг пасайиши қон оқимида паст босим таъсир кўрсатадиган соҳаларда кескин намоён бўлади.

3. Микрогемоциркулятор бузилишларнинг намоён бўлиши, тиреотоксикоз ривожланиш муддати ва органларнинг худудий қон айланишини ўзига хослигига боғлиқ бўлади. Дарвоза венасидан қоннинг катта қисмини олувчи жигар маҳаллий қон айланиш тизимида гидродинамик босимнинг нисбатан паст кўрсаткичлари микроциркулятор ўзандаги чуқур ўзгаришларни белгилайди.

4. Буйрақлар пўстлоқ қавати микроциркулятор ўзани бузилиши тажрибанинг якуний муддатларида аниқ ифодаланди. Шунини таъкидлаш жоизки,

бу тизимдаги қон оқими тезлиги пасайиши, микромирлар диаметрининг ортиши каби ўзгаришлар кўп ҳолларда транзитор характерга эга бўлди.

5. Протромбин ва фибриноген ишлаб чиқаришини стимулловчи тиреоид гормонларининг ортиқча концентрацияси гиперкоагуляцияга сабаб бўлади, бу эса протромбин вақтининг қисқариши ва қисман тромбин вақтининг фаоллашиши билан намоён бўлади. Коагуляция ва фибринолиз тизимида мувозанат бузилиши, енгил эндотелиал дисфункция билан кечиши мумкин.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЮЛДАШЕВА ДИЛДАРА ДАЛИКУЗИЕВНА

**СВОЙСТВА КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинета Министров Республики Узбекистан за № B2018.4.PhD/Tib725 .

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Научный консультант: **Ирискулов Бахтиёр Уктамович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Юлдашев Носир Мухаммаджонович**
доктор медицинских наук, профессор

Урманова Юлдуз Махкамовна
доктор медицинских наук

Ведущая организации: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «__»_____2019 г. в__ часов на заседании Научного совета при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109. г.Ташкент, ул.Фароби, дом 2. Первый учебный корпус Ташкентской медицинской академии, 4-этаж, зал заседаний. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрированной за №__). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фароби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2-учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, 7-кабинет. Тел/факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__»_____2019 г.
(реестр протокола рассылки №__от «__»_____2019 г.)

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

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

З.А. Гиясов
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире за последние 20–30 лет накоплено большое количество данных о многообразии природы и функции гормонов щитовидной железы (ЩЖ) на молекулярно-клеточном уровне. Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся тиреотоксикозом, встречаются примерно у 2% людей, проживающих в регионе легкого и умеренного йодного дефицита. Распространенность синдрома тиреотоксикоза в популяции составляет 0,5–1,2%. Данный синдром часто встречается в возрасте до 40 лет, в 10 раз чаще у женщин (2%), чем у мужчин (0,2%). Тромбоэмболия отмечается у 18% умерших по причине тиреотоксикоза¹. В последние годы отмечается неуклонный рост тиреопатии, суммарная частота которых даже вне зон зобной эндемии достигает до 20% общей заболеваемости. По данным Всемирной организации здравоохранения патологией ЩЖ страдает более 200 млн. человек². Только за последние 5 лет абсолютный прирост числа вновь выявленных заболеваний в экономически развитых странах составил 31,8% среди женщин и 16,7% среди мужчин.

В мире проводится целый ряд научных исследований, направленных на улучшение качества оценки функции щитовидной железы при тиреотоксикозе различной этиологии с целью достижения высокой эффективности профилактики. В частности, разработать свойства мембран эритроцитов, определяющих их поведение в различных участках микроциркуляторной системы, его электрическая подвижность и “ζ”-потенциал мембран эритроцитов, с целью выявить характер динамики расстройств реологических свойств крови, а так же скорости сдвига и её динамической вязкости. Особое значение имеет так же исследовать в печени расстройства динамических и статистических параметров системы периферического кровообращения, так же исследовать расстройства динамических и статистических параметров системы периферического кровообращения коркового слоя почек.

В Республике Узбекистан за последние годы осуществляется кардинальное реформирование системы здравоохранения. В настоящее время, согласно Стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы³, важно повысить качество оказания специализированной медицинской помощи. Первостепенными задачами, ожидающими своего решения, являются ранняя профилактика йоддефицитных состояний, диагностика и оказание высококвалифицированной, качественной медицинской помощи, в том числе при тиреотоксикозе. Важными задачами является совершенствование методов лечения, предупреждение инвалидизации в результате неправильного лечения тиреотоксикоза различного генеза, за счёт расширения применения современных технологий,

¹ Erem S. Thyroid disorders and hyper coagulability // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. - 2011. - Vol. 37, №1. - P. 17-26.

² Отчёты ВОЗ, 2017.

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

что позволит уменьшить заболеваемость и увеличить продолжительность жизни различных слоёв населения Республики.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует решению задач, в законах Республики Узбекистан № ЗРУ-393 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 26 августа 2015 г., обозначенных в Указе Президента Республики от 07 февраля 2017 года, № УП-4947 «О Стратегии действий дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной отрасли.

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

Степень изученности проблемы. В последние годы в литературе активно обсуждаются вопросы нарушений в системе гемостаза у больных с патологией ЩЖ. Исследованиями дальнего зарубежья было представлено влияние тиреоидных гормонов на гемостаз (Horn M. et al, 2004; Dörr M. et al, 2006; Erem C., 2011;). Vollmar B.E. et al. (2009) и Thomas W.D. et al. (2017), Charles R. et al (2010) изучали микроциркуляцию печени и почек, Szymanski J. et al (2018) разработали новую классификацию ангиоархитектонику почек. Ряд авторов ближнего зарубежья изучали тиреотоксическую печень, реологии при различных состояниях и свойство мембраны эритроцитов (Здюмаева Н.П. и соавт., 2007; Осиков М.В. и соавт., 2007; Медведев И.Н. и соавт., 2009; Муравьев А.В. и соавт., 2009; Курилович С.А. и соавт., 2009; Стадник Н.А., 2014). Научные работы по изучению электрокинетических свойств мембраны эритроцитов, реологические нарушения крови и нарушения печени и почек при тиреотоксикозе не проводились.

За прошедший период в Узбекистане осуществлены комплексные исследования микроциркуляторных, функционально-метаболических параметров печени, почек и поджелудочной железы; свойств клеточных мембран и реологических свойств крови при различных формах патологии: острые и хронические формы токсического поражения печени (Каримов Х.Я., Иргашев М.К.), язвенные поражения желудка и кишечника (Даминов Ш.А.), панкреатит, сахарный диабет (Ирискулов Б.У.), миокардит, ишемическая болезнь сердца (Саидов А.Б.), ишемия печени, почек (Махкамов Х.А.), гидронефротическая трансформация почек, пиелонефрит (Шорахмедов Ш.К.), сочетанная патологии печени и поджелудочной железы (Аскарров Х.А.). Одним из основных факторов, влиявших на гемореологию являются электрокинетические свойства мембран эритроцитов, как самого многочисленного клона клеток нормальной крови, скорость сдвига потока и динамическая вязкость крови. Именно эти параметры определяют эффективность доставки кислорода и целого спектра веществ в тканевые

микрорайоны и тем самым способствует оптимальному уровню тканевого метаболизма. Нарушение текучести крови при ее гипервязкости может стать причиной целого ряда осложнений.

Информация в литературе о микроциркуляции, реологии внутренних органов на фоне тиреотоксикозе немногочисленна, что значительно затрудняет разработку комплексной интенсивной терапии этого контингента больных с позиции коррекции метаболических процессов внутренних органов, в то же время коррекция указанных нарушений значительно улучшит результаты лечения данного контингента больных. Ранняя диагностика микроциркуляторных расстройств, реологии у больных на фоне тиреотоксикоза должна способствовать разработке принципов патогенетической терапии и снижения числа осложнений.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в рамках инициативного проекта Ташкентской медицинской академии «Ангиоархитектоника, функционально-метаболические и структурные характеристики параметров жизнедеятельности органов при различных формах экспериментальной патологии» (2010–2016).

Целью настоящей работы является оценка состояния микроциркуляции и гемореологии печени и почек у крыс при экспериментальном тиреотоксикозе.

Задачи исследования:

исследовать свойства мембран эритроцитов, определяющих их поведение в различных участках микроциркуляторной системы, электрическая подвижность и “ ζ ”-потенциал мембран эритроцитов.

выявить характер динамики расстройств реологических свойств крови: скорости сдвига потока крови и её динамической вязкости.

исследовать расстройства динамических и статистических параметров системы периферического кровообращения в печени.

исследовать расстройства динамических и статистических параметров системы периферического кровообращения коркового слоя почек.

изучить особенности гемостаза у опытных животных в динамике при экспериментальном тиреотоксикозе.

Объект исследования. В экспериментах использованы 100 белые беспородные крысы самцы, с исходной массой тела 130–180 гр, находившиеся на обычном лабораторном рационе вивария Ташкентской медицинской академии.

Предметом исследования явились цельная кровь, печень, почки подопытных.

Методы исследования. В диссертации были использованы клиничко-лабораторные, биофизические, иммуноферментные и биомикроскопические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что экспериментальный тиреотоксикоз сопровождается снижением электрофоретического потенциала и “ ζ ”-потенциала эритроцитов. Изменения электрокинетических свойств мембран эритроцитов усугубляются с увеличением сроков тиреотоксикоза;

доказано, что на уровне обменного звена сосудистого русла изменения реологических параметров крови более выражены, так как в этих зонах низкие величины прикладываемого к потоку крови давления. Экспериментальный тиреотоксикоз сопровождается снижением скорости сдвига потока крови и увеличением динамической вязкости;

исследованы характер поведения крови и микроциркуляторные расстройства паренхиматозных органов, таких как печень и почка в зависимости от уровня тироксина в периферической крови;

выраженность установленных нарушений связана как со сроком давности тиреотоксикоза, так и регионарными особенностями кровообращения органов. Низкие значения гидродинамического давления в микрогемодиализаторной системе печени приводят к возникновению более глубоким нарушениям кровообращения.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изменения электрокинетических свойств мембран эритроцитов в виде снижения электрофоретической подвижности и “ ζ ”-потенциала мембран эритроцитов, являющегося одним из основных звеньев патогенеза тиреотоксикоза и определяет тяжесть реологических расстройств;

снижение скорости сдвига потока крови и повышение ее динамической вязкости более выражены в зонах низких величин прикладываемого к потоку крови давления;

выраженность микрогемодиализаторных в системе периферического кровообращения печени, приводящие к возникновению более ранних и глубоких циркуляторных нарушений по сравнению с микроциркуляторной системой почек;

нарушения микроциркуляции в корковом слое почек в виде снижения скорости линейного кровотока и в микрососудах носили в большей части транзиторный характер.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих биохимических, биофизических, иммуноферментных, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных животных, усовершенствованием диагностических и прогностических критериев патологии щитовидной железы, обоснованным набором методов статистического анализа, а также подтверждением результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы в воспроизведении модели тиреотоксикоза позволяет определить в динамике стадийность развития патологического процесса. Выявление нарушений состояния микрогемодиализации, позволила его применение для разработки мер профилактики к улучшению результатов лечения тиреотоксикоза.

Практическая значимость работы заключается в установлении сроков и степени выраженности нарушением вязко-эластических свойств крови, параметров гемостаза и расстройств микроциркуляции, особенно печени. Это в свою очередь, в перспективе, послужит основанием для разработки эффективных мер, направленных на коррекцию выявленных нарушений. Внедрение результатов нарушений электрокинетических изменений свойств мембран эритроцитов и реологии крови, микроциркуляции печени и почек в клинику при тиреотоксикозе для предотвращения возможных осложнений и повышения эффективности комплексных фармакотерапий. Полученные результаты должны быть учтены при разработке корректирующих методов профилактики, лечения и реабилитации патологии ЩЖ. Материалы исследования могут быть востребованы патофизиологами, эндокринологами, терапевтами и другими специалистами.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования посвященных изучению микроциркуляции сосудов печени и почек при экспериментальном тиреотоксикозе разработаны:

методическая рекомендация «Действие высоких концентраций тироксина на систему микрогемодиализации» (заключение № 8 н-д/202 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 9 октября 2018 года). Результаты данной методической рекомендации служат предпосылкой для разработки новых методов лечения и профилактики возможных осложнений тиреотоксикоза, обусловленных нарушениями реологических свойств крови и микроциркуляторных расстройств паренхиматозных органов.

Результаты по повышению эффективности нарушения реологических свойств крови при тиреотоксикозе, по улучшению качества жизни больных, были внедрены в практику здравоохранения, в частности, в лабораторию синтеза координационных соединений и фармакотоксических исследований, Ташкентского Фармацевтического медицинского института и научно-практический центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Ташкентского Стоматологического института (заклучение № 8 н-з/5 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 14 января 2019 года). Результаты данной методической рекомендации служат предпосылкой для разработки новых методов лечения и профилактики возможных осложнений тиреотоксикоза, обусловленных нарушениями реологических свойств крови и микроциркуляторных расстройств паренхиматозных органов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 4 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них: 3 журнальных статей, в том числе 2 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практические рекомендации, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 101 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обосновывается актуальность и востребованность диссертационной темы, цель и задачи исследования, характеризуются объект 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 **«Современные представления патогенеза тиреотоксикоза»** приведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов по настоящему состоянию проблемы тиреотоксикоза. Представлены научно-практические данные о механизме развития, этиологии и патогенезе данной патологий. Отражены данные, опубликованные в научных источниках последних лет о влияние тиреоидных гормонов на системные параметры внутренних органов, на иммунную систему и гемостаз крови, представлена информация о реологических свойствах крови и особенностях микроциркуляции. Все это обуславливает необходимость решения перечисленных проблем данной патологии.

Во второй главе диссертации **«Характеристика материалов и методов исследования гемореологии и микроциркуляции при экспериментальном тиреотоксикозе»** дана общая характеристика экспериментального материала, где описаны методы исследования. В эксперименте были использованы 100 беспородных крыс самцов, с исходной массой тела 130–180 г, находившихся на обычном лабораторном рационе вивария Ташкентской медицинской академии, отвечающего требованиям санитарно-эпидемиологического надзора Республики Узбекистан.

Для проведения эксперимента животные были разделены на 4 групп, по 12 голов на каждый срок исследований в первой серии опытов с экспериментальным тиреотоксикозом. Исследования микроциркуляции, реологических свойств крови, электрофизические свойства мембран эритроцитов проводились на 7, 14, 21, 28 сутки эксперимента. Во второй серии опытов для исследования параметров гемостаза крови сформированы 4 группы животных по 10 голов на каждый срок экспериментов. Контрольную группу для обеих серий экспериментов составили 12 интактных крыс (без моделирования патологического процесса)

Экспериментальную модель тиреотоксикоза воспроизводили по методу Л.М. Гольбера и соавторов с использованием тироксина. Взятые подопытным крысам путем введения L-тироксина (Berlin-Chemie, Германия), на 100 мкг/кг массы тела, в течении 28 дней per os.

Электрический пробой мембраны эритроцитов определяли методом А.В.Путвинского и соавторов – помещением эритроцитов в среды с пониженной концентрацией Cl^- , при котором возникает диффузный хлорный потенциал на мембране со знаком плюс внутри клетки. С увеличением этого потенциала выше некоторой критической величины наблюдается резкое увеличение проницаемости мембран для катионов. Это и есть проявление электрического пробоя мембраны эритроцитов диффузным хлорным потенциалом. При этих величинах мембранного потенциала из эритроцитов начинает выходить K^+ и происходит их частичный гемолиз.

Для определения ЭФП (электрофоретическая подвижность) эритроцитов использован микрометод В.С. Столяра. Принцип метода заключается в том, что в специально сконструированной камере Горяева с помощью секундомера под микроскопом измеряется скорость перемещения каждого эритроцита в электрическом поле, создаваемом серебряными электродами (измеряется скорость 15 эритроцитов в разных направлениях).

О реологических свойствах крови судили по скорости ее сдвига и динамической вязкости, определяемых в капиллярной трубке (после каждого исследования трубку промывали 0,5% раствором нашатырного спирта) по методу Коупли в модификации В.М. Удовиченко. Показатели вязкости крови определяли прикладыванием к потоку крови различных величин гидростатического давления (2, 4, 8, 12, 16 мм.вод.ст), так как они соответствуют давлению в сосудах различного калибра.

Биомикроскопическое исследование микроциркуляторного русла печени и почек у подопытных животных осуществлялось люминесцентным микроскопом «ЛЮМАМ-ИЗ» (ЛОМО, РФ) с использованием контактного объектива 10x0,40. Результаты биомикроскопии фиксировались цифровой камерой, которая была соединена с телевизионным цифровым анализатором параметров микроструктур. Исследование проводилось под общим тиопенталовым наркозом в дозе 70 мг/кг массы тела животного. Брюшную полость вскрывали круговым разрезом ниже реберной дуги. Наркотизированных животных фиксировали на манипуляционном столике с нагревательным устройством, поддерживающим постоянную температуру тела ($37^{\circ}C$). Для ограничения подвижности печени дыхательными движениями диафрагмы между печенью и диафрагмой вводили специальное фиксируемое зеркало. Для поддержания влажности исследуемой поверхности органы постоянно орошали 0,9% физиологическим раствором NaCl. Определяли диаметр микрососудов и линейную скорость кровотока.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакетов программ Statistica version 6.0, достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу вариационной статистики Стьюдента (значения достоверности $p < 0,05$).

В третьей главе диссертации «**Характеристика свойств мембран эритроцитов при экспериментальном тиреотоксикозе**» изложены сведения о деформируемости эритроцитов, которая является информативным клиничко-физиологическим показателем определяющий движение крови по

сосудам при различных видах патологии, особенно, на уровне микроциркуляции. Нарушение проницаемости мембран эритроцитов приводят к изменению баланса внутри и вне клеток и как следствие к сдвигу электрокинетических параметров мембраны.

Электрофоретический потенциал и “ ζ ”-потенциал мембран эритроцитов при тиреотоксикозе претерпевал существенные изменения, начиная с первых сроков исследования (рис. 1). Если показатель ЭФП у интактных животных составил $1,35 \pm 0,07$ $\mu/\text{сек}/\text{v}/\text{см}$, то на 7 сутки эксперимента ЭФП составил $0,93 \pm 0,05$ $\mu/\text{сек}/\text{v}/\text{см}$ (31,4%). Величина “ ζ ”-потенциала эритроцитов у интактных животных составила $20,13 \pm 0,88$ $\mu\text{Вт}$. У животных опытной группы, данный параметр на 7 сутки экспериментов был равен $13,57 \pm 0,62$ $\mu\text{Вт}$, что было ниже соответствующих значений у интактных животных на 32,6%.

На 14 сутки эксперимента исследованные параметры мембран эритроцитов продолжали ухудшаться. Так, ЭФП снизился по сравнению с предыдущим сроком на 15,3% и был равен $0,72 \pm 0,04$ $\mu/\text{сек}/\text{v}/\text{см}$. соответственно ЭФП продолжал снижаться и “ ζ ”-потенциал. Так, к этому сроку исследований величина “ ζ ”-потенциала была равна $10,69 \pm 0,57$ $\mu\text{Вт}$, что было на 14,3% ниже соответствующих значений на 7 сутки экспериментов.

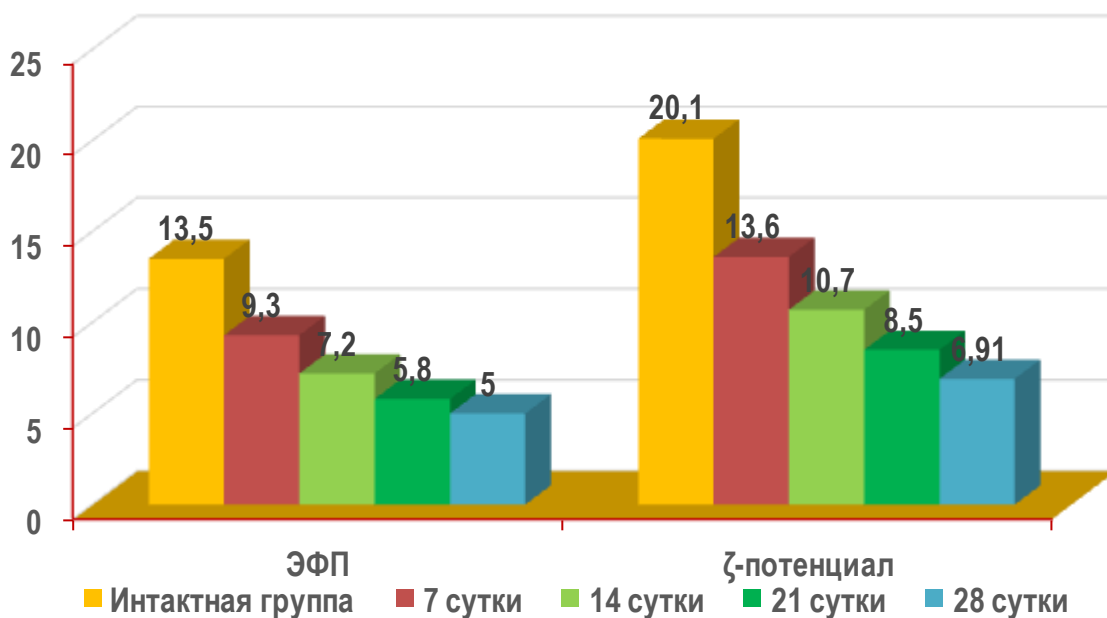


Рис. 1. ЭФП и “ ζ ”-потенциал мембраны эритроцитов при экспериментальном тиреотоксикозе.

Через 21 сутки исследования ЭФП снизился по сравнению с предыдущим сроком на 10,4% и был равен $0,58 \pm 0,03$ $\mu/\text{сек}/\text{v}/\text{см}$, что на 57,1% ниже значений у интактных животных. “ ζ ”-потенциал эритроцитов снизился на 10,7% по сравнению с предыдущим сроком и составил $8,54 \pm 0,51$ $\mu\text{Вт}$ – это на 57,6% ниже соответствующих значений у интактных животных. Заключительный срок экспериментов (28 сутки) также характеризовался

ухудшением исследованных параметров мембран эритроцитов. Величина ЭФП была равна $0,50 \pm 0,03 \mu\text{сек}/\text{v}/\text{см}$, а “ ζ ”-потенциала – $6,91 \pm 0,43 \mu\text{Вт}$, что соответственно на 63,2% и 65,7% были ниже значений интактных животных.

Результаты исследования показывают, что с самого начала исследования избыток тиреоидных гормонов оказывает влияние на биофизические свойства мембран эритроцитов. Снижение электростатических сил эритроцитов в потоке крови, сказывается на вязко-эластических свойствах форменных элементов и всей крови в целом. Нарушения электрокинетических свойств мембран эритроцитов являются отправной точкой в нарушении реологических свойств крови. Уже эти нарушения вязко-эластических свойств крови способствуя росту общего периферического сопротивления на уровне микроциркуляции, имеющей место при тиреотоксикозе, являются ключевыми звеньями патогенеза нарушений обмена веществ. Это в будущем способствует, предотвратит развития возможных нарушений.

В четвертой главе диссертации **«Состояния реологических свойства крови при экспериментальном тиреотоксикозе»** отражён характер изменений скорости сдвига потока и динамической вязкости крови на фоне экспериментального тиреотоксикоза. Исследование скорости сдвига потока крови при экспериментальном тиреотоксикозе показало наличие существенных изменений практически при всех величинах прикладываемого к потоку крови давления.

При введение животным тироксина, на 7 сутки эксперимента в группе опытных животных, по сравнению с интактной группой, скорость сдвига потока крови при величине прикладываемого давления 2 мм.вод.ст. была равна $9,07 \pm 0,74 \text{ с}^{-1}$, а при 16 мм.вод.ст. этот показатель был равен $102,47 \pm 6,28 \text{ с}^{-1}$, что соответственно на 46,9% и 13,4% ниже значений у интактной группы животных (рис. 2). Соответственно при скорости сдвига менялась и динамическая вязкость крови. Так, при прикладывании давления 2 мм.вод.ст. динамическая вязкость возросла на 32,8% и составила $11,27 \pm 1,28 \text{ сПз}$, а при 16 мм.вод.ст. динамическая вязкость повысилась на 12,3% и составила $2,48 \pm 0,15 \text{ сПз}$ (рис. 3).

На 14 сутки эксперимента нарушения исследованных параметров реологических свойств крови продолжали усугубляться. Скорость сдвига при прикладывании минимальных значений давления была равна $7,31 \pm 0,42 \text{ с}^{-1}$, а при максимальных значениях $98,67 \pm 4,71 \text{ с}^{-1}$, что соответственно на 57,2% и 16,6% ниже соответствующих значений у интактной группы животных. Продолжали усугубляться и нарушения динамической вязкости крови.

Последующие сроки экспериментов характеризовались прогрессированием нарушений реологических свойств крови. На 21 сутки скорость сдвига при прикладывании давления 2 мм.вод.ст. составила $5,96 \pm 0,38 \text{ с}^{-1}$, что на 65,1% ниже значений у интактной группы животных.

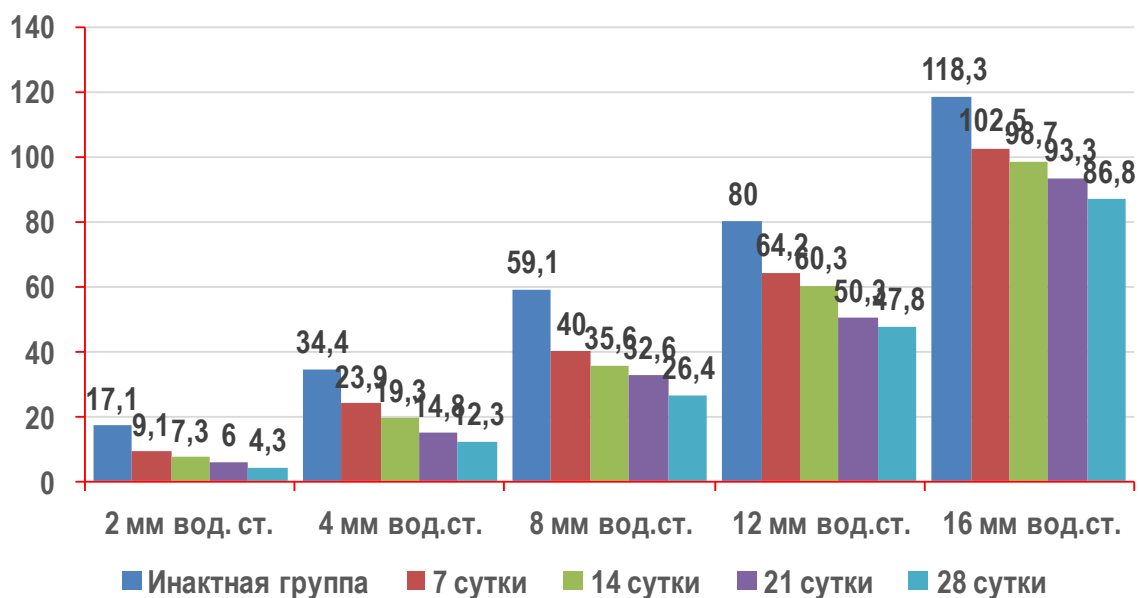


Рис. 2. Динамика изменений скорости сдвига потока крови при экспериментальном тиреотоксикозе.

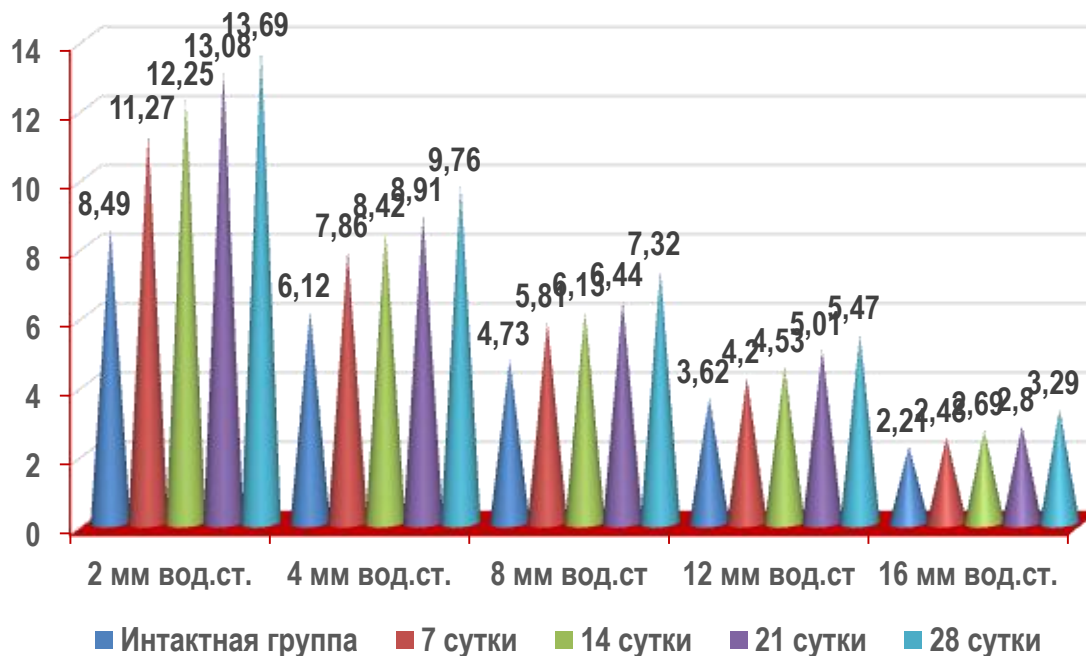


Рис. 3. Динамика изменений вязкости крови при тиреотоксикозе.

Показатели динамической вязкости возросли на 54,1% и составили $13,08 \pm 1,43$ сПз в зоне минимальных значений прикладываемого к потоку крови давления. При прикладывании давления 16 мм.вод.ст. динамическая вязкость повысилась на 26,5% и составила $2,80 \pm 0,23$ сПз.

На 28 сутки эксперимента скорость сдвига при давлении 2 мм.вод.ст

снизилась до $4,32 \pm 0,21 \text{ с}^{-1}$, что на 74,7% ниже значений у интактных животных. При прикладывании давления 16 мм.вод.ст. скорость сдвига была равна $86,75 \pm 5,83 \text{ с}^{-1}$, что на 26,7% ниже соответствующих значений у интактных животных. Аналогичные нарушения были выявлены при исследовании динамической вязкости крови. Полученные результаты показывают преимущественное нарушение реологических параметров крови в зоне низких величин прикладываемого к потоку крови давления. Зоны низких значений прикладываемого давления увеличиваются по мере удаления от сердца. В этих участках сосудистого русла, где гидродинамическое давление сократительной силы миокарда нивелируется периферическим сопротивлением сосудистого русла; реологические параметры детерминированы множеством взаимодействующих метаболических, нейрогуморальных факторов и функциональным состоянием форменных элементов крови – вначале возникают функциональные изменения сосудов, связанные с изменениями реологии крови, трансмурального давления и вазоконстрикторными реакциями в ответ на нейрогуморальную стимуляцию, затем формируются морфологические изменения сосудов микроциркуляции, лежащие в основе их моделирования. При повышении гидростатического давления снижается дилатационный резерв артериол, поэтому при увеличении вязкости крови общее периферическое сопротивление сосудов изменяется в большей степени. В условиях, когда резерв дилатации сосудистого русла исчерпан, реологические параметры приобретают особое значение, поскольку высокая вязкость крови способствует росту общего периферического сопротивления сосудов, препятствуя оптимальной доставке кислорода к тканям. Таким образом, нарушения реологических свойств крови, способствуя росту общего периферического сопротивления на уровне микроциркуляции в сочетании с симпатикотонией, имеющей место при тиреотоксикозе, являются ключевыми звеньями патогенеза нарушений обмена веществ.

В пятой главе диссертации «**Состояние микроциркуляции печени и коркового слоя почек при экспериментальном тиреотоксикозе**» описаны результаты биомикроскопического исследования печени и почек в динамике развития тиреотоксикоза.

На 7 сутки исследований в печени ангиоархитектоника микроциркуляторного русла сохранена. Контуры синусоидов несколько размыты. На уровне отдельных синусоидов имеются очаги агрегации форменных элементов с остановкой кровотока. Диаметр синусоидов $10,21 \pm 0,79 \text{ мкм}$ (на 12,9% выше значений интактной группы животных), скорость кровотока в них $0,169 \pm 0,017 \text{ мм/сек}$ (на 36,6% ниже соответствующих значений интактной группы животных). Границы центральных собирательных венул чётко очерчены, без видимых изменений. Непрерывный характер кровотока в этих сосудах сохранен. Диаметр венул составляет $35,04 \pm 1,80 \text{ мкм}$ (на 25,6% выше значений интактной группы животных), а скорость кровотока $0,140 \pm 0,012 \text{ мм/сек}$, (на 38,4% ниже значений у интактных животных). Периваскулярных изменений не выявлено

(рис. 4). Ангиоархитектоника коркового слоя почек сохранена. Кровоток в сосудах быстрый, ровный, непрерывным потоком, стенки капилляров проксимальные извитые каналы (ПИК) четкие, ровные. Их диаметр равен $8,62 \pm 0,22$ мкм, что практически не отличается от значений интактных животных.



Рис. 4. Микроциркуляция печени при экспериментальном тиреотоксикозе.
7 сутки эксперимента после введения L-тироксина.
Объектив $10 \times 0,40$.

Скорость кровотока в них $91,5\%$, не претерпевает существенных изменений и равна $0,399 \pm 0,031$ мм/сек. Также имеет место отсутствие характерного свечения эпителия отдельных канальцев, нефункционирующих капилляров в поле зрения не наблюдается. Диаметр венул составляет $48,77 \pm 3,15$ мкм (на $10,2\%$ отличается от интактных групп), а скорость кровотока $0,230 \pm 0,014$ мм/сек ($13,7\%$ ниже нормальных значений).

По истечении 14 суток исследования в печени отмечено чередование расширенных синусоидов с участками, которые выключены из кровотока (рис. 5). В большинстве сосудов кровоток существенно замедлен. Замедление больше выражено на уровне центральных собирательных венул, диаметр венул составляет $47,04 \pm 2,01$ мкм (на $68,8\%$ выше данного показателя у интактной группы животных). Скорость кровотока $0,119 \pm 0,008$ мм/сек (на $47,5\%$ ниже показателя у интактной группы животных). Диаметр портальных венул составляет $38,67 \pm 2,93$ мкм (на $12,8\%$ выше значений интактной группы), скорость кровотока равна $0,204 \pm 0,013$ мм/сек (на $38,3\%$ ниже соответствующих значений). Кровоток в функционирующих сосудах приобретает зернистый характер. Выявлены единичные очаги периваскулярного диапедеза эритроцитов.

Ангиоархитектоника коркового слоя почек сохранена (рис. 6). Динамических и статистических параметров микроциркуляторных показателей не претерпевает существенных изменений. Диаметр капилляров ПИК равна $8,79 \pm 0,36$ мкм и составляет всего $2,4\%$. Характер и скорость

кровотока не претерпели существенных изменений.



Рис. 5. Микроциркуляция печени при экспериментальном тиреотоксикозе. 14 сутки эксперимента после введения L-тироксина. Объектив 10×0,40.

Скорость кровотока в капиллярах ПИК $0,382 \pm 0,040$ мм/сек (12,4% ниже значений у интактной группы животных). Отмечаются единичные очаги размывания границ между стенкой капилляра и извитого канальца, возможно из-за плазматического пропитывания стенки капилляра. Диаметр венул составляет $50,32 \pm 4,24$ мкм (13,7% выше чем у интактной группы животных), скорость кровотока в них равна $0,216 \pm 0,027$ мм/сек мейъёр кўрсатгичларидан (на 19,2% ниже значения у интактной группы животных).

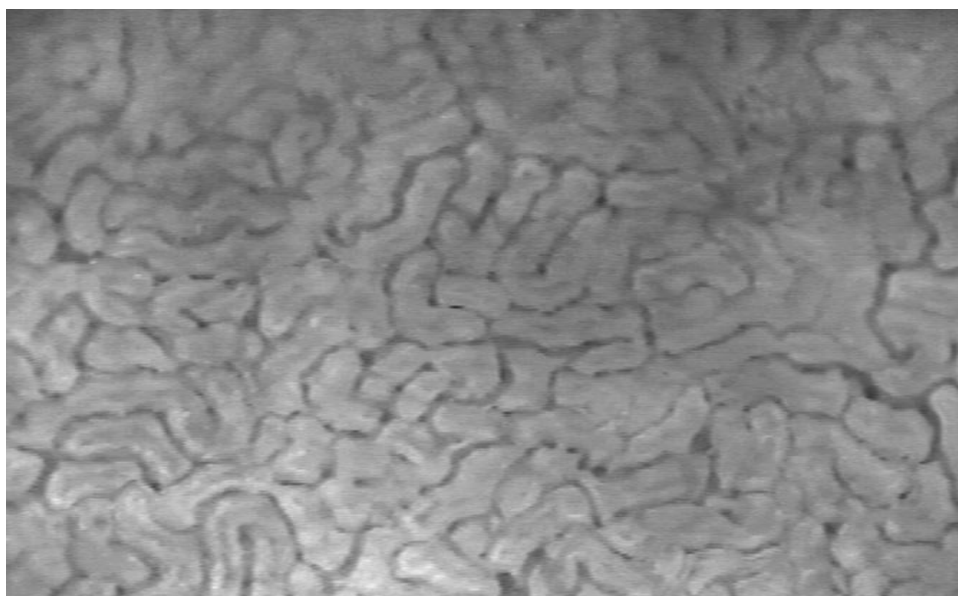


Рис. 6. Микроциркуляция почек при экспериментальном тиреотоксикозе. 14 сутки эксперимента после введения I-тироксина. Объектив 10×0,40.

На 21 сутки нарушения микроциркуляторные русла печени приобрели более выраженный характер по сравнению с предыдущим сроком. Резко выражены венозная гиперемия и стаз. Это проявляется увеличением диаметра центральных собирательных венул до $47,65 \pm 2,28$ мкм, что на 71% выше, а также снижением скорости кровотока до $0,095 \pm 0,010$ мм/сек, что ниже аналогичных значений у интактных животных на 58,2%. В функционирующих синусоидах степень нарушений кровообращения носила более выраженный характер по сравнению с предыдущими сроками исследований. Диаметр синусоидов был равен $12,61 \pm 0,56$ мкм и составил 39,4%, а скорость кровотока снизилась по сравнению со значениями у интактных животных на 56,1% и составила $12,61 \pm 0,56$ мм/сек. Периваскулярный диapedез эритроцитов приобрел генерализованный характер, что привело к нарушению ангиоархитектоники с исчезновением характерного сосудистого рисунка печеночной дольки. В корковом слое почек по сравнению с печенью изменения носили не столь выраженный характер. Ангиоархитектоника сохранена, контуры капилляров ровные, четкие, однако, как и в печени участки сосудов, в которых имеются скопления агрегатов, приобрели распространенный характер. Диаметр капилляров ПИК равен $9,32 \pm 0,45$ мкм, что составило 8,6%, скорость кровотока в них снизилась на 16,9% ниже контрольных значений и стала равной $0,362 \pm 0,027$ мм/сек.

Последней срок исследований (28 суток) характеризовался усугублением изменений, описанных в предыдущих сроках (рис. 7).

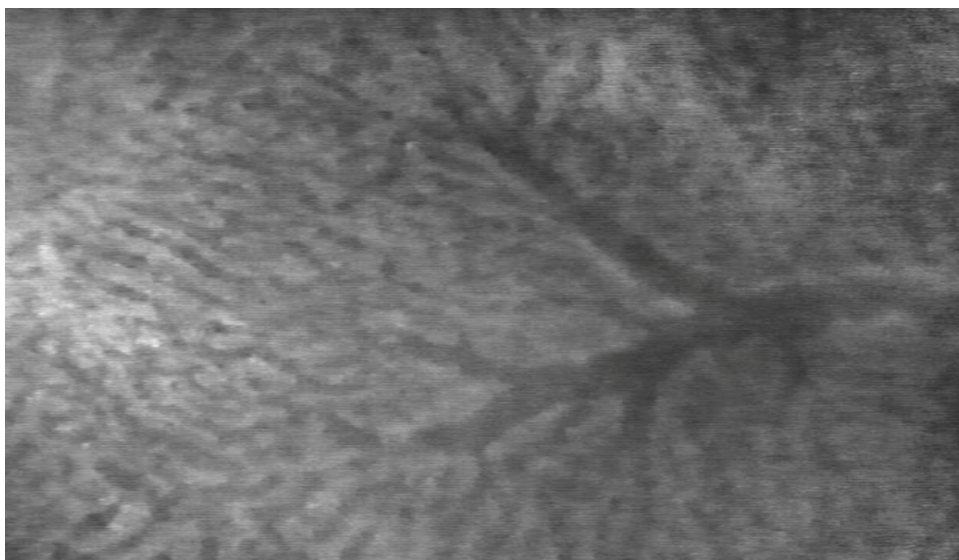


Рис. 7. Микроциркуляция печени при экспериментальном тиреотоксикозе. 28 суток эксперимента после введения L-тироксина. Объектив $10 \times 0,40$.

Ангиоархитектоника печени полностью нарушена, в большей части синусоидов отмечается стаз с выраженной экстравазацией крови в перисинусоидальные пространства. Диаметр синусоидов равнялся $12,87 \pm 0,88$ мкм, а скорость кровотока в них – $0,099 \pm 0,010$ мм/сек.

Изменения в почках носили не столь выраженный характер по сравнению с нарушениями МЦ русла печени (рис. 8). Ангиоархитектоника коркового слоя почек в целом сохранена. Имеют место участки микрососудистого русла с выключенным кровотоком и размыванием контура микрососудов. Диаметр функционирующих капилляров равен $11,33 \pm 0,56$ мкм, скорость кровотока равна $0,341 \pm 0,025$ мм/сек.

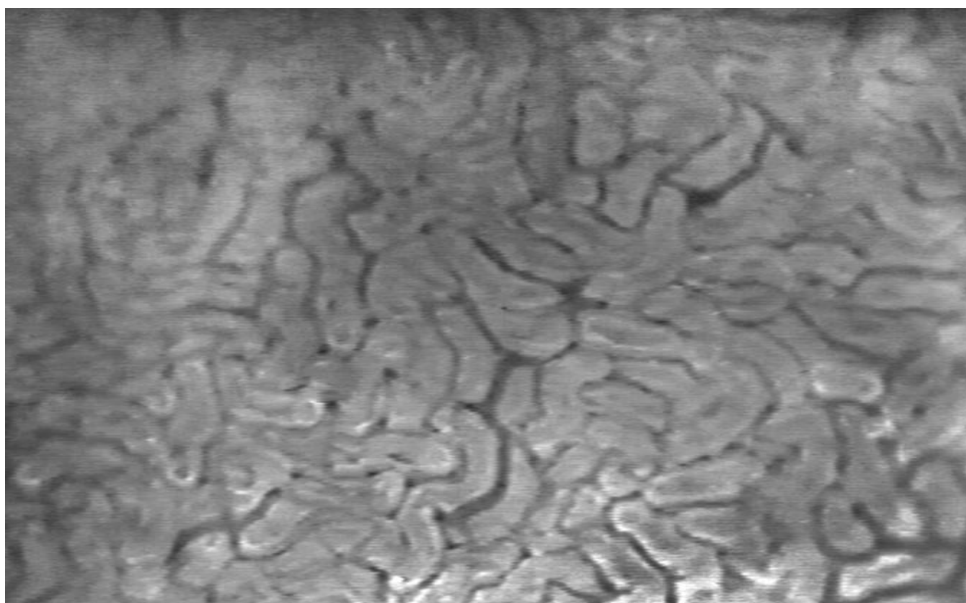


Рис. 8. Микроциркуляция почек при экспериментальном тиреотоксикозе. 28 суток эксперимента после введения I-тироксина. Объектив $10 \times 0,40$.

Полученные результаты свидетельствуют о более выраженном нарушении параметров МЦ печени, где гидродинамическое давление несколько ниже, чем в системе периферического кровообращения коркового слоя почек. Объяснение данного феномена кроется в особенностях действия высоких концентраций тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз сопровождается снижением общего периферического сопротивления сосудов, угнетением сократительных реакций кровеносных сосудов, что приводит к увеличению периферического кровотока. Изменение тиреоидной функции приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушению тонкого баланса в системе коагуляции и фибринолиза. Именно эти аспекты патогенеза гипертиреоидных состояний и определяют более выраженные нарушения МЦ в печени, где гидродинамическое давление крови и линейная скорость кровотока существенно ниже, чем в почках. Немаловажную роль играют и особенности кровоснабжения печени, получающая $\frac{3}{4}$ крови по системе v.portae, где создается низкое давление в микроциркуляторном русле. В почках наоборот, кровоснабжение которое осуществляется непосредственно с брюшного отдела аорты, где определяет высокое давление в микроциркуляторном русле.

В пятой главе диссертации **«Изучение показателей системы гемостаза в крови экспериментальных животных при экспериментальном**

тиреотоксикозе» описаны результаты параметров гемостаза крови подопытных животных.

Система гемостаза играет важную роль в обеспечении гомеостаза организма, как биологическая система, обеспечивающая сохранение жидкого состояния крови, с другой стороны, предупреждение и остановку кровотечения путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбирования сосудов при их повреждениях. Достаточно хорошо известно влияние ТГ на клеточный состав и свертывающую систему организма. В этом аспекте одной из задач нашей диссертационной работы явилось изучение показателей, характеризующие систему гемостаза у лабораторных крыс, взятых в исследование с экспериментальным тиреотоксикозом в динамике наблюдения.

Исследования свертываемости крови у интактных животных показатель тромбоцитов составил $416,0 \pm 20,5 \times 10^9/\text{л}$ (таблица – 1). Анализ тромбоцитов у подопытных животных в первые 7 суток наблюдения показал, что уровень тромбоцитов равен $431,2 \pm 17,3 \times 10^9/\text{л}$, что на 3,6% выше, чем интактных животных.

Таблица 1

Некоторые показатели системы гемостаза у лабораторных животных в динамике наблюдения

Показатель	Интактная группа	7 сутки	14 сутки	21 сутки	28 сутки
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	$416,0 \pm 20,5$	$431,2 \pm 17,3$	$440,0 \pm 12,6$	$496,0 \pm 15,0^{***}$	$510,3 \pm 20,0^{***}$
АЧТВ, сек	$22,4 \pm 0,45$	$18,4 \pm 0,41^{***}$	$17,8 \pm 0,55^{***}$	$17,0 \pm 0,55^{***}$	$16,8 \pm 0,86^{***}$
Протромб. время, сек	$23,6 \pm 1,1$	$22,8 \pm 1,84$	$20,6 \pm 0,9^*$	$16,1 \pm 0,75^{***}$	$15,4 \pm 0,92^{***}$
Фибриноген, г/л	$1,7 \pm 0,33$	$1,98 \pm 0,30$	$2,15 \pm 0,36$	$2,30 \pm 0,40$	$2,88 \pm 0,27^*$

Примечание: * – достоверность между изученными показателями у интактных животных и на 28 сутки наблюдения (* – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$).

На 14 сутки исследования тромбоциты составили $440,5 \pm 12,6 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует повышению на 5,7%. Только на 21 сутки эксперимента уровень тромбоцитов был равен $496,0 \pm 15,0 \times 10^9/\text{л}$, что на 19,2% выше значений интактных животных. Особенно на 28 сутки наблюдения за лабораторными животными выявлен феномен нарастания числа тромбоцитов на фоне тиреотоксикоза и составил $510,3 \pm 20,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, что на 22,5% выше по сравнению с аналогичным показателем у интактных крыс. Данный факт указывает на повышенное тромбообразование при длительно существующем дисбалансе тиреоидных гормонов у лабораторных животных.

Анализ такого важного показателя как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) показал, что по сравнению с данным показателем у интактных крыс в течение 28 суток наблюдения достоверных

различий не отмечается и равен $22,4 \pm 0,45$ сек. На 7 сутки АЧТВ составляет $18,4 \pm 0,41$ сек, по сравнению с интактной группы снизился на 18,1%. На 14 сутки эксперимента АЧТВ составлял $17,8 \pm 0,55$ сек, что на 20,5% ниже значений чем интактных животных. На 21 сутки исследования уровень АЧТВ – $17,0 \pm 0,55$ сек, что на 24,5% ниже от интактного уровня. И только с течением времени в динамике дисбаланса гормонов при экспериментальном тиреотоксикозе на 28 сутки наблюдения отмечается статистически достоверное укорочение АЧТВ на $16,8 \pm 0,86$ сек, что на 25% ниже по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных и при относительно небольшом сроке существования дисбаланса гормонов.

Показатель протромбинового времени у интактных крыс составил $23,6 \pm 2,1$ сек. На 7 сутки эксперимента величина протромбинового времени составил $22,8 \pm 1,84$ сек, что на 3,5% ниже значений интактных животных. На 14 сутки эксперимента уровень протромбинового времени сократилось на $20,6 \pm 0,9$ сек, снизился на 12,8%. На 21 сутки наблюдения у подопытных крыс уровень протромбинового времени равно $16,1 \pm 0,75$ сек, что на 31,8% ниже чем у интактных крыс. Так, на 28 сутки уровень протромбинового времени равно $15,4 \pm 0,98$ сек соответственно, что на 34,8% ниже чем у интактных животных.

Уровень фибриногена у экспериментальных животных составил $1,7 \pm 0,33$ г/л, в течение первых 7 суток наблюдения по сравнению с интактными животными равно $1,98 \pm 0,3$ г/л, что на 16,4% выше. Однако с длительностью тиреотоксикоза у наблюдаемых животных на 14 сутки наблюдения отмечается слабое повышение уровня фибриногена в крови $2,15 \pm 0,36$ г/л, что на 26,4% выше чем у группы интактных животных. На 21 сутки наблюдения и особенно на 28 сутки наблюдения уровень фибриногена статистически достоверно возрастает по сравнению с аналогичным показателем у интактной группы животных – $2,30 \pm 0,40$ г/л и $2,88 \pm 0,27$ г/л, что соответственно на 35,2% и 69,4% выше по сравнению с интактной группой животных.

Влияние тиреоидных гормонов на систему коагуляции – фибринолиза в значительной степени обусловлено взаимодействием гормонов с их рецепторами. В норме эндотелий эффективно предупреждает процессы адгезии, агрегации тромбоцитов, а также реакции коагуляции.

Поскольку в запуске гемостатических реакций основная роль принадлежит именно тромбоцитам, то соответственно большое количество тромбоцитов свидетельствует о повышенной свертываемости крови у подопытных крыс (гиперкоагуляционный синдром). Анализ важнейших показателей, характеризующих систему гемостаза у экспериментальных животных в динамике наблюдения с длительность патологического процесса, показывает на определенные изменения в изученных показателях, указывающих на нарастание тромбоцитоза, укорочение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени, характерное нарастание концентрации фибриногена при тиреотоксикозе.

Полученные данные открывают перспективы для разработки новых подходов к коррекции, направленных на стабилизацию мембранных структур, основных компонентов МЦ русла, а также выработки новых современных методов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора (PhD) на тему: «Свойства крови и микроциркуляции печени и почек при экспериментальном тиреотоксикозе» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Экспериментальный тиреотоксикоз с самых ранних сроков сопровождается нарушениями электрофизиологических свойств эритроцитов, реологических свойств крови, динамических и статических параметров микрогемодиализаторной системы, преимущественно печени.

2. Изменения электрофизических свойств мембран эритроцитов в виде снижения электрофоретической подвижности и “ ζ ”-потенциала мембран эритроцитов является, по нашему мнению, одним из основных звеньев патогенеза тиреотоксикоза и определяет тяжесть реологических расстройств. Снижение скорости сдвига потока крови и повышение ее динамической вязкости более выражены в зонах низких величин прикладываемого к потоку крови давления, особенно, на уровне обменного звена микрососудистого русла.

3. Выраженность микрогемодиализаторных расстройств связана как со сроком давности тиреотоксикоза, так и с регионарными особенностями кровообращения органов. Сравнительно низкие значения гидродинамического давления в системе периферического кровообращения печени, которая получает основную массу крови по воротной вене, приводят к возникновению более ранних и глубоких циркуляторных нарушений по сравнению с микроциркуляторной системой почек.

4. Расстройства микроциркуляции коркового слоя почек были заметно выражены лишь к заключительным срокам экспериментов. Следует отметить, что нарушения микроциркуляции в корковом слое почек в виде снижения скорости линейного кровотока, повышения диаметра микрососудов носили в большей части транзиторный характер.

5. Избыточные концентрации тиреоидных гормонов стимулируют выработку протромбина, фибриногена способствует гиперкоагуляции, что проявляется укорочением протромбинового времени и активированием частичного тромбинового времени. В основе указанных нарушений, возможно лежит дисфункция эндотелия и нарушение баланса в системе коагуляции и фибринолиза.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

YULDASHEVA DILDARA DALIKUZIEVNA

**PROPERTIES OF BLOOD AND MICROCIRCULATION OF THE
LIVER AND KIDNEYS WITH EXPERIMENTAL THYROTOXICOSIS**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

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

TASHKENT – 2019

The theme of dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) is registered in the Suprema Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number № B2018.4.PhD/Tib725

The dissertation has been prepared at Tashkent medical academy.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific council (www.tma.uz) and informational and educational portal Ziyonet at (www.ziyonet.uz).

Scientific leader:

Irisqulov Bakhtiyor Uktamovich
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Yuldashev Nosir Muhammadjonovich
Doctor of biological sciences, professor

Urmanova Yulduz Mahkamovna
Doctor of medical sciences

Leading organization:

Samarqand State Medical Institute

Defense of the thesis will be held on in« ____ » _____ 2019 at ____ hours at a meeting of the one-time Scientific council DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at Tashkent medical academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi street, 2. Tel / Fax: (+ 99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Dissertation is available in Information and Resource center of Tashkent medical academy (registered № ____). Address: 100109, Tashkent, Farobi street, 2. Tashkent medical academy, 2-training building «B» wing, 1-floor, 7-cabinet. Tel / Fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation was sent out:« ____ » _____ 2019.

(register of distribution protocol No. ____ of « ____ » _____ 2019).

G.I Shaykhova

Chairman of a one-time Scientific council on awarding the degree of Doctor of Science, MD, Professor

N.J. Ermatov

Academic secretary of one-time Scientific council for the award the degree of Doctor of Science, MD, docent

Z.A. Giyasov

Chairman of a one-off seminar at the Scientific council for the award the degree of Doctor of Science, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: assessment of microcirculation and haemorrheology of the liver and kidneys in rats in the experimental thyrotoxicosis.

The object of the research work: On an experiment 100 white not purebred rats, with the initial body weight of 130 - 180 g, being on a usual laboratory diet of a vivarium of the Tashkent medical academy have been taken, which meets the requirements of the sanitary epidemiological service. The model of thyrotoxicosis was reproduced by daily administration of L-thyroxine (Berlin – Chemie, Germany), per 100 µg / kg body weight, for 28 days per os.

The scientific novelty of research work is follows:

it is proved, the experimental thyrotoxicosis is followed by decrease elektroforetic potential and "ζ"-potential of erythrocytes. Changes of electrokinetic properties of membranes of erythrocytes are aggravated with increase in terms of a thyrotoxicosis.

the expressiveness of the established violations is connected as with a thyrotoxicosis limitation period, and regional features of blood circulation of bodies. Low values of hydrodynamic pressure in the microhaemocirculation system of a liver lead to emergence of deeper violations of blood circulation;

the nature of behavior of blood and microcirculation frustration of parenchymatous bodies, such as liver and kidney depending on the level of a tiroxin in peripheral blood are investigated;

it is proved, at the level of an exchange link of the vascular course of change of rheological parameters of blood are more expressed in zones of low sizes enclosed to pressure blood stream. The experimental thyrotoxicosis is followed by reduction in the rate of shift of a stream of blood and increase in dynamic viscosity.

Implementation of results of a research. On the basis of the received scientific results of a research of the microcirculation of vessels of a liver and kidneys devoted studying at an experimental thyrotoxicosis are claimed: The methodical recommendation "Action of high concentrations of a tiroxin on the system of microhaemocirculation" is approved, (the conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of 8 n– d/202 of October 9, 2018). Results the Made methodical recommendation serve as a prerequisite for development of new methods of treatment and prevention of the possible complications of a thyrotoxicosis caused by violations of rheological properties of blood and microcirculation frustration of parenchymatous bodies.

The results of improving of the health of the patients have been noticed after using effectiveness of the disorder of the blood in thyrotoxicosis. In fact, it was used in the laboratory sintez of coordinial links and pharmacological research of Tashkent Pharmacological Institute and research practical center Stomatological and ran-facial surgery, Tashkent Stomatological Institute (the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 2019 14th January 8n-z/5 – issue information). The results of the given methodic recommendation will serve as device to create new methods of treatment and prophylactics possible side effects of thyrotoxicosis.

Structure and volume of the dissertation.Theses consists of an introduction, four chapters, conclusions, the list of the used literature and applications. The volume of the thesis is 101 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИШЛАР РЎЙХАТИ
LISTOF PUBLISHED WORKS**

I бўлим (I часть; I part)

1. Ирискулов Б.У., Юлдашева Д.Д. Воздействие высоких концентрации тиреоидных гормонов на системные параметры организма // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2011, № 2. – С. 64–70 (14.00.00; № 8).
2. Юлдашева Д.Д., Ирискулов Б.У., Минавархужаев Р.Р. Нарушения микроциркуляции печени и почек при моделировании гипертиреоза // Медицинский журнал Узбекистана. 2012, № 3. – С. 100–104. (14.00.00; № 8).
3. Yuldasheva D.D. Rheological and microcirculation system disorders in experimental hyperthyroidism // British Journal of Medicine & Medical Research. –England, 2017, № 19 (4): 1–7. (14.00.00; № 5).

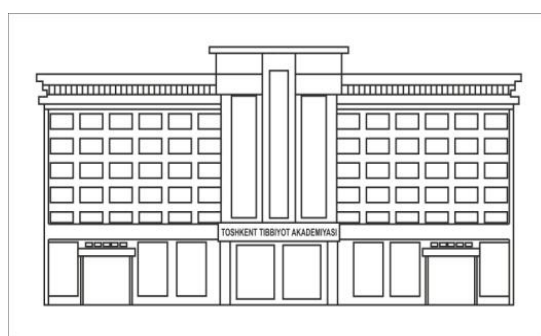
II бўлим (II часть; II part)

4. Yuldasheva D.D. Properties of blood and microcirculation of liver and kidneys at an experimental thyrotoxicosis. LAP LAMBERT Academic Publishing. – Beau Bassin, 2017. – P. 48.
5. Юлдашева Д.Д., Ирискулов Б.У. Скорость сдвига паточка крови и её динамическая вязкость при экспериментальном гипертиреозе // Міжнародний ендокринологічний журнал. Украина, 2011, № 4(36). – С. 70–72.
6. Юлдашева Д.Д., Ирискулов Б.У. Действие высоких концентраций тироксина на систему микрогемодициркуляции // Методические рекомендации – Ташкент, 2018. – 20 с.
7. Юлдашева Д.Д. Биофизические свойства мембраны эритроцитов при экспериментальном гипертиреозе // Интеллектуал ёшлар – Ватанимиз келажаги. Тиббиётга оид илмий ишлар туплами (2 боб). – Ташкент, 2012. – С. 378–382.
8. Юлдашева Д.Д. Динамика нарушения реологических свойств крови при экспериментальном гипертиреозе // Ёш олимлар кунлари. Илмий-амалий конференцияси материаллари, – Ташкент, 2012. – С. 27-28.
9. Юлдашева Д.Д. Биофизические свойства мембран эритроцитов при экспериментальном гипертиреозе // Ёш олимлар кунлари. Илмий-амалий конференцияси материаллари. – Ташкент, 2013. – С. 15-16.
10. Yuldasheva D.D. Microcirculation of the liver in experimental hyperthyroidism // Young scientist day. Topical issues in medicine. – Tashkent, 2017. P 154-155.
11. Yuldasheva D.D. Effect of Thyroxin on the Microcirculation of the Kidneys during Experimental Thyrotoxicosis // – Berlin/Germany 2019. 20–23 Feb. Inpress.
12. Юлдашева Д.Д. Влияние экспериментального тиреотоксикоза на систему микроциркуляции печени и почек // Сборник статей по материалам

XI международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке»-Москва, 2019, № 4(40). – С. 55–60.

13. Юлдашева Д.Д., Ирискулов Б.У., Эрматов Н.Ж. Влияние тироксина на систему гемостаза при экспериментальном тиреотоксикозе // XX Международная научно-практическая конференция «Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации»-Пенза, 2019. – С. 43–47 .

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(7 январ 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 5 февраля 2019 года
Объем – 2,37 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0212 -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru