

8D10103 – «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған Танабаева Шынар Баймахановнаның **«Бауырдың порталдық гипертензия фонындағы және оны коррекциялаудан кейінгі морфофункционалдық өзгерістері (эксперименттік зерттеу)»** тақырыбындағы диссертациялық жұмысының **АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыптың өзектілігі.**

Портальды гипертензия цирроздың ауыр асқынуы болып табылады және оның салдары, соның ішінде асцит, өңеш веналарының варикоzy, бауыр энцефалопатиясы және гепаторенальды синдром елеулі сырқаттанушылық пен өлімге әкеледі [Turco L, et al., 2019]. Портальды гипертензия қақпа венасында және оның коллатералдарында орташа қысымы 12 мм сынап бағанынан асатын қантамыршілік қысымның тұрақты жоғарылауы ретінде анықталады. Портальдық қысымның жоғары градиенті порталдық қан ағымының жоғарылауынан, тамырлар кедергісінің жоғарылауынан немесе екеуінің комбинациясынан туындауы мүмкін [Bosch J, et al., 1992].

Портальды төзімділіктің жоғарылауының этиологиясы әдетте анатомиялық орналасуына байланысты прегепатикалық, бауырішілік және бауырдан кейінгі себептерге жіктеледі [Bloom S, et al., 2015].

Портальды гипертензияны емдеу үш клиникалық сценарийде қолданылады: бірінші варикоzyды қан кетуді алдын алу (бастапқы профилактика), жедел қан кету эпизодын емдеу және варикоzyды қан кетуді алдын алу (екіншілік профилактика) [de Franchis R, et al., 2004].

Портальды қысымды қақпа венасына ағынды азайтатын вазоконстрикторлар және бауырішілік қарсылықты төмендететін вазодилаторлар арқылы төмендетуге болады [Garcia-Pagan JC, et al., 1990].

Портальды гипертензия үшін фармакологиялық терапияның тиімділігі шектеулі болғанымен, портожүйелік шунт процедуралары порталды қысымды төмендетуде тиімділігі жоғары. Портокавальды шунттаудың оптимальді нұсқасын таңдау мәселенің күрделілігімен, атап айтқанда порталдық гипертензияның патогенезі мен клиникалық ағымының ерекшеліктерімен байланысты үздіксіз пікірталас тақырыбы болып қала береді [Третьяков АА, и др., 2016].

Шунттау процедуралары емдік болмаса да, қайталанатын варикоzyды қан кетудің алдын алуда дәрілік немесе эндоскопиялық терапияға қарағанда ұзақ және тиімді емдеуді қамтамасыз етеді [Rosemurgy AS, et al., 2003].

Портальды жүйенің қанын жүйелі қан айналымына бұратын хирургиялық немесе радиологиялық шунттық араласу қақпа қысымының одан да көп төмендеуіне қол жеткізе алады [de Franchis R, et al., 2004]. Портальды гипертензияны емдеу үшін көптеген хирургиялық әдістер (шунттар және деваскуляризация процедуралары) әзірленді және көптеген

жарияланымдар оларды қолдануды қолдайды немесе жоққа шығарады [Mercado MA., et al., 2015].

Хирургиялық шунттардың 2 түрі бар: орталық (селективті емес) және орталық емес (селективті) [Rosemurgy AS, et al., 2005]. Орталық шунттар порталды жүйені декомпрессиялайды, порталды қысымды төмендетеді және осылайша олардың порталды ағынын бағыттау арқылы варикозды жанама декомпрессиялайды.

Селективті емес портожүйелік шунттардың барлығына ортақ нәрсе - олар бауырдың порталдық перфузиясын жояды. Бұл ішекке сіңірілген мидың токсиндерін денеден шығару мүмкін емес екенін білдіреді. Нәтижесінде таңдамалы және селективті емес шунттарды салыстыратын перспективалық рандомизацияланған зерттеулерде операциядан кейінгі энцефалопатия жиілігінің жоғарылауы байқалды [Langer, B, et al., 1985].

Орталықтан тыс шунттар асқазанның қысқа тамырлары немесе коронарлық вена арқылы варикозды декомпрессиялау арқылы портал қысымына тікелей әсер етпестен гастроэзофагеальды варикозды іріктеп декомпрессиялайды. Сондай-ақ, селективті шунттармен операциядан кейінгі бауыр жеткіліксіздігінің қаупі селективті емес шунттармен салыстырғанда төмен, өйткені бауырдың порталдық перфузиясы өзгеріссіз қалады [Klempnaue J, et al., 2001].

Ықтимал ұзақ мерзімді асқынулар да бар, осы асқынулардың ең маңыздысы шунт тромбозы, кейінгі бауыр трансплантациясы кезінде хирургиялық тәуекелдің жоғарылауы және портожүйелік энцефалопатияның дамуы [Закарян НВ, и др., 2018].

Бауыр энцефалопатиясы – бауыр жеткіліксіздігінен және/немесе порталды жүйелі шунттаудан туындаған ми дисфункциясының ерекше түрі [Amodio P., 2018]. Энцефалопатия циррозы бар науқастарда дәстүрлі айналма хирургиялық операциядан кейінгі жиі кездесетін мәселе болып табылады, бірақ бауырдың паренхималық ауруы жоқ науқастарда сирек кездеседі [Valayer J, et al., 1998]. Шунтты орналастырғаннан кейін энцефалопатия гепатопетальды қан ағымының төмендеуіне байланысты болуы мүмкін, бұл органның функционалдық бұзылуына және бауыр арқылы жүйелі айналымға улы заттардың ағынының жоғарылауына әкеледі [Sachdev A, et al., 2003].

Созылмалы портожүйелік энцефалопатия, айналып өту операциясынан кейін дамуы мүмкін және медициналық емдеуге төзімді болуы мүмкін, өмірді нашарлататын және тұрақты неврологиялық тапшылыққа әкелетін жойқын клиникалық мәселе [Uflacker R, et al., 1987].

Осыған байланысты тіндік инженерия *in vivo* функциясының бұзылған мүшелерін ауыстыру үшін *in vitro* тіндерді өсіруінің перспективтілігі анықталды [Griffith LG, et al., 2002]. Дегенмен, оны үлкен функционалдық органдардың регенерациясында қолдану аз клиникалық табысқа жетті [Dimmeler S, et al., 2014]. Негізгі себептердің бірі - бұл органдарда мол, жақсы ұйымдастырылған қан айналымы желісі бар, ол қазіргі тәсілдерді инженерлік тіндерде қайталау үшін тым күрделі [Dorrello NV, et al., 2017].

Нашар васкуляризация ағзадағы жасанды тіндік трансплантаттардың нашар өнімділігін түсіндіретін маңызды шектеуге айналды [Jain RK, et al., 2005].

Осыған байланысты органды трансплантациялаудың қиындығына байланысты органды «трансплантациялау» орнына «трансформация» оңтайлы шешім бола алады. Бұл трансформация басқа, жұмыс істемейтін органның қызметін дамыту үшін ағзадағы бар мүшені қайта құруға негізделуі мүмкін.

Бұрынғы зерттеу нәтижелері бойынша зерттеушілер көкбауырды бауыр сияқты жұмыс істейтін органға айналдырды [Wang L, et al., 2020], алайда бұл зерттеуде көкбауырға енгізілген бауырдың «қызметі» қан айналымынан тыс орындалғандықтан, бұл көкбауырдың бауырға айналу моделінің біршама жетілмегендігін көрсетеді.

Оқшауланған гепатоциттерді трансплантациялау бауырдың ауыр ауруларын емдеудегі потенциалды рөліне байланысты қызығушылық тудырады [Bumgardner GL, et al., 1988].

Көкбауыр гепатоциттерді трансплантациялау үшін ең артықшылықты анатомиялық орын болып саналады [Hillan KJ, et al., 1989], өйткені көкбауыр табиғи жасушалық микроортаға өте ұқсас жағдайларды қамтамасыз ете отырып, өзінің синусоидтарында гепатоциттердің шектеулі, бірақ жеткілікті санын ұстай алады.

Осыған байланысты бауыр ішілік гепатоциттерді трансплантациялау пайдалы болуы мүмкін, бұл бауыр ауруларын емдеуде потенциалды емдік құндылығын көрсетеді [Bumgardner GL, et al., 1988].

Осылайша, біздің зерттеуіміз экспериментте интракорпоральды аутоорганикалық биофилтсрді қолдану арқылы портожүйелік шунтты араласулар фонында асқынған порталдық гипертензияны емдеу нәтижелерін бағалауға бағытталған.

**Диссертациялық зерттеудің мақсаты** – порталды гипертензия фонында және оны коррекциялаудан кейінгі бауырдағы өзгерістерге морфофункционалдық баға беру.

#### **Зерттеудің міндеттері.**

1. Порталдық гипертензияға байланысты асқынулардың дамуы, соның ішінде шунттан кейінгі асқынуларға ықпал ететін факторлар мен патогенетикалық механизмдерді зерттеу.

2. Тәжірибеде порталды гипертензия моделін жасау және каудалды қуыс венаның тарылу дәрежесіне байланысты бауырдағы морфологиялық және морфометриялық өзгерістер, биохимиялық көрсеткіштер, порталды қысымының деңгейі, когнитивтік функциялар және өмір сүру көрсеткіштерін зерттеу.

3. Көкбауырдың функционалды трансформациясын және бауыр қызметінің дамуын қамтамасыз ету үшін бауырдың тірі жасушаларын көкбауыр паренхимасына трансплантациялау арқылы эксперименттік

жағдайларда интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр қалыптастыру әдістемесін әзірлеу.

4. Каудальды қуыс венаның әртүрлі дәрежедегі тарылуымен модельденген порталдық гипертензия фонында портокавалды шунт, интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр және оларды біріктіріп қолдануды тәжірибелік жағдайларда қолданудың интегралдық көрсеткіштеріне салыстырмалы баға беру.

#### **Зерттеу объектісі мен пәні:**

Зерттеу С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің (Алматы, Қазақстан) Б.Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының тәжірибелік медицина зертханасында жүргізілді.

Зерттеуде Б.Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының виварийінен алынған стандартты диета және күтіммен 502 егеуқұйрық пайдаланылды (Алматы, Қазақстан).

Зерттеу жобасы 3 блоктан тұрады:

I блок – каудальды қуыс венаның қуысын тарылту арқылы асқынған ПГ моделін құру, (n - 160);

II блок – интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр моделін құру (n – 18);

III блок – күрделі ПГ моделі және интракорпоральды аутоорганикалық биосүзгі моделі фонында портожүйелік шунтау араласуларын қолдану (n - 324);

*I блок. Каудальды қуыс венаның қуысын тарылту әдісімен асқынған порталдық гипертензияны модельдеу*

Тәжірибелік зерттеудің бірінші блогы салмағы 190–220 г егеуқұйрықтарға (n = 160) жүргізілді. Операцияға дейін және операциядан кейін жануарлар Б.Атшабаров атындағы іргелі және қолданбалы медицина ғылыми-зерттеу институтының виварийінде стандартты диета және күтіммен ұсталды (Алматы, Қазақстан).

Зертханалық жануарлар (n = 160) бес топқа бөлінді (рандомизация арқылы).

I топ: бақылау тобы (CG): араласу жоқ (n = 20);

II топ: екінші бақылау тобы (SG): кеуде қуысы оң жақ бүйірлік тәсіл арқылы ашылды, каудальды қуыс вена тарылған жоқ (n = 20);

III топ: интервенциялық топ (IG-1): каудальды қуыс венаның қуысы диафрагманың үстінде орналасқан аймақта 25% пластикалық сақинамен тарылған (n = 40);

IV топ: интервенциялық топ (IG-2): каудальды қуыс венаның қуысы диафрагманың үстінде орналасқан аймақта 50% пластикалық сақинамен тарылған (n = 40);

V топ: интервенциялық топ (IG-3): каудальды қуыс венаның қуысы диафрагманың үстінде орналасқан аймақта 75% тарылған (n = 40).

*Тәжірибеде каудальды қуыс венаның қуысын тарылту әдісін қолданатын асқынған порталдық гипертензия моделі.*

Тәжірибеде каудальды қуыс венаның окклюзиясын модельдеу бұрын сипатталған әдіс бойынша жүзеге асырылды («Төменгі қуыс венасының окклюзиясын экспериментте модельдеу» / Пайдалы модельге ҚР патенті: 5796).

Жоспарланған үлгіге байланысты каудальды қуыс венаның 25%, 50% және 75% тарылу дәрежесіне қажетті өлшемдегі пластикалық жартылай шеңберлі сақиналар жасалды.

*II блок. Интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр моделін құру*

Интракорпоральды аутоорганикалық биофильтрды модельдеу бұрын сипатталған әдіс бойынша жүзеге асырылды («Экспериментте бауыр паренхимасы қызметін атқаратын тінге көкбауыр паренхимасын түрлендіру әдісі» Қазақстан Республикасының өнертабысқа патенті және өнертабысқа Еуразиялық предпатенті).

*III блок. Асқынған ПГ моделі фонында портожүйелік шунттық интервенцияларды және интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр моделін қолдану.*

Жануарлар 3 топқа рандомизацияланды:

I топ: Бұл топта жануарларға каудальды қуыс венаның тарылуымен ПГ модельдеу жасалды + портакавальды шунт (PCG) қолданылды (n = 108). I топ 3 топқа бөлінді:

1 серия – ПГ модельдеу каудальды қуыс венаның 25%-ға тарылуымен жүргізілді + портакавальды шунт қолданылды (n=36), (PCG25).

2-серия – ПГ модельдеу каудальды қуыс венаның 50%-ға тарылуымен жүргізілді + портакавальды шунт қолданылды (n=36), (PCG50).

3-серия – ПГ модельдеу каудальды қуыс венаның 75%-ға тарылуымен жүргізілді + портакавальды шунт қолданылды (n=36), (PCG75).

II топ: Бұл топта жануарларға каудальды қуыс венаның тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді + интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр қолданылды (n = 108), (IAB).

1 серия: Каудальды қуыс венаның 25% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді  
+ интракорпоральды аутоорганикалық биофильтрді қолдану (n=36), (IAB25).

2 серия: Каудальды қуыс венаның 50% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді  
+ интракорпоральды аутоорганикалық биофильтрді қолдану (n=36), (IAB50).

3 серия: Каудальды қуыс венаның 75% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді  
+ интракорпоральды аутоорганикалық биофильтрді қолдану (n=36), (IAB75).

III топ: Бұл топтағы жануарларға каудальды қуыс венаның тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді + портакавальды шунт қолданылды + интракорпоральды аутоорганикалық биофильтр қолданылды (n = 108), (PCG+IAB).

1 серия: Каудальды қуыс венаның 25% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді

+ портокавальды шунтты қолдану + интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрді қолдану (n=36), (PCG+IAB25).

2 серия: Каудальды қуыс венаның 50% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді + портокавальды шунтты қолдану + интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрді қолдану (n=36), (PCG+IAB50).

3 серия: Каудальды қуыс венаның 75% тарылуымен ПГ модельдеу жүргізілді + портокавальды шунтты қолдану + интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрді қолдану (n=36), (PCG+IAB75).

### **Зерттеу әдістері:**

Эксперимент жүргізу барысында мынадай зерттеу әдістері қолданылды (бақылау кезеңіне байланысты): зертханалық жануарлардың дене салмағын өлшеу, дене температурасын өлшеу, Гримас шкаласы бойынша ауырсынуды бағалау, іш қуысы мүшелерінің (бауыр, көкбауыр) макроскопиясы, бауыр массасын өлшеу, мінез-құлық сынағы, гистологиялық бағалау, іш қуысы мүшелерінің морфометриясы, порталдық қысымды өлшеу, жануарлардың өмір сүру ұзақтығын бағалау.

Бауыр функциясының өзгерістерін бағалау үшін қан үлгілерінде трансаминазалардың - АЛТ, АСТ және сілтілі фосфатаза (СФ) деңгейлері анықталды. Қандағы АЛТ және АСТ деректерінің нәтижелері бойынша АСТ/АЛТ қатынасы есептелді.

### **Қорғауға ұсынылған негізгі тұжырымдар.**

1. Порталды гипертензияның әсерінен бауырдағы морфофункционалдық өзгерістерді бейнелейтін порталдық гипертензияның эксперименталды моделі әзірленді және валидацияланды.

2. Портальды гипертензия кезінде оның ішінде эндотелий дисфункциясы және синусоидтардың капилляризациясы органның тиімсіз перфузиясының және аурудың өршуінің себептерін түсінуге көмектесетін бауырдың құрылымдық қайта құрылу механизмдері анықталды.

3. Тірі бауыр жасушаларын көкбауыр паренхимасына трансплантациялау арқылы интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрді қалыптастырудың инновациялық әдісі әзірленді, ол көкбауырдың функционалдық өзгеруіне және бауыр қызметінің дамуына ықпал етті, порталдық гипертензияны дәстүрлі емдеу әдістеріне балама ұсынады.

4. Эксперименттік порталдық гипертензия жағдайында портокавальды шунттаудың және интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрдің тиімділігін, оның ішінде оларды біріктіріп қолдануды салыстыру жүргізілді.

5. Аурудың әсерін және когнитивті қабілеттерге жаңа терапиялық тәсілдердің тиімділігін бағалау үшін порталдық гипертензия жағдайында егеуқұйрықтардың когнитивтік функцияларын анықтау алгоритмі әзірленді.

### **Нәтижелері:**

Порталдық гипертензияның эксперименттік моделі каудальды қуыс венаның тарылу дәрежесіне байланысты бақылау тобымен салыстырғанда

паренхималық дистрофия, орталық веналардың кеңеюі, митоздық индекстің төмендеуі және бауырдың функционалды жасушалық массаның ( $p \leq 0.05$ ), қандағы АСТ/АЛТ коэффициентінің төмендеуіне ( $p \leq 0.001$ ), порталдық қысымның жоғарылауына ( $p \leq 0.001$ ), когнитивті құлдырауға ( $p \leq 0.05$ ) және зертханалық жануарлардың өмір сүруінің қысқаруына ( $p \leq 0.01$ ) әкеледі. Интракорпоральды аутоорганикалық биофилтсрдің қалыптасу моделінде тірі бауыр жасушаларын көкбауыр паренхимасына трансплантациялау көкбауыр массасының ұлғаюы ( $p=0.001$ ), лимфоидты аймақтардың, капиллярлардың көлемінің азаюы және эксперимент жағдайында гепатоциттер кластерлерінің түзілуіне байланысты тығыз жасушалық кластерлердің көлемінің 60-шы тәулікке ұлғаюы байқалды. Портокавальды шунтты және интракорпоральды аутоорганикалық биофилтср бірлесе қолдану бақылау тобымен салыстырғанда когнитивті бағалау кезінде реакцияның кешігу уақытының жоғарылауына әкелмеді ( $p \leq 0,05$ ), сәйкесінше PCG 25 және PCG 50 топтарындағы порталдық қысымның төмендеуіне ықпал етті ( $p \leq 0.05$ ) және сәйкесінше PCG 25 және PCG 50 топтарындағы өмір сүру көрсеткіштерін арттырды ( $p \leq 0.05$ ), ал 60 тәулікке осы топтардағы АСТ/АЛТ коэффициентінің көрсеткіштері ( $p=0,782$  және  $p=0,823$ ) PCG 50 және PCG 75 ( $p \leq 0,001$ ) топтарында туындаған ауытқулармен салыстырғанда бақылау тобымен айтарлықтай айырмашылықтарға ие емес.

#### **Ғылыми жаңалығы.**

1. Эксперименттік жағдайда бауыр үсті гипертензиясын модельдеу әдісі әзірленді (ҚР 18.11.2020 ж. № 5796 пайдалы модельге патенті. Экспериментте бауыр үсті гипертензияны модельдеу әдісі.// Танабаева Ш.Б., Фахрадиев И.Р., Алмабаев Ы.А., Танабаев Б.Д.).

2. Эксперименттік жағдайда көкбауыр паренхимасын бауыр паренхимасы қызметін атқаратын тінге айналдыру әдісі әзірленді (Өнертабысқа Қазақстан Республикасының 06.03.2023 ж. № 2023/0158.1 патенті. Тәжірибеде көкбауыр паренхимасын бауыр паренхимасы ретінде қызмет ететін ұлпаға айналдыру әдісі // Танабаева Ш.Б., Алмабаев Ю.А., Фазылов Т.Р. , Фахрадиев И.Р.;Өнертабысқа Еуразиялық предпатент 15.08.2023 № 230396. Тәжірибеде көкбауыр паренхимасын бауыр паренхимасы қызметін атқаратын тінге айналдыру әдісі.).

3. Радиалды лабиринттік сынақтарда егеуқұйрықтардың орнын нақты уақыт режимінде қадағалау арқылы егеуқұйрықтардың когнитивтік функцияларын анықтау алгоритмі әзірленді (15.01.2024 ж. № 2024/0054.2 пайдалы модельге предпатент. Радиалды лабиринттік сынақтарда егеуқұйрықтардың нақты уақыт режимінде орналасуын қадағалау арқылы егеуқұйрықтардың когнитивтік функцияларын анықтау алгоритмі // Танабаева Ш.Б., Алмабаев Ю.А., Фахрадиев И.Р., Күлімбет М.Б., Жұмағалиұлы А., Фазылов Т.Р.).

4. Бауырдағы морфологиялық өзгерістерді эксперименттік зерттеу және каудальды қуыс венаның тарылу дәрежесіне байланысты тірі қалу жылдамдығын бағалау кезінде алынған жаңа деректер бауыр тінінің өзгерген

қан айналымы жағдайларына бейімделу механизмдері туралы жаңа түсінік береді, бұл веналық гипертензияны диагностикалау мен емдеудің жаңа әдістерін жасау перспективаларын ашады.

5. Экспериментте асқынған порталдық гипертензияда шунттан кейінгі асқынулардың дамуына әсер ететін негізгі факторлар анықталып, жүйеленді.

#### **Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңыздылығы.**

1. Порталдық гипертензияның даму механизмдері және оны түзету әдістері туралы мәліметтер алу, жаңа патофизиологиялық деректер негізінде диагностика мен емдеудің қазіргі әдістерін жетілдіру арқылы Зерттеулер гепатология ғылымын алға жылжытады

2. ПГ эксперименттік моделін құру порталдық гипертензияны диагностикалау және емдеу әдістерін жетілдіруге ықпал етті, модель аурудың механизмдерін жақсы түсінуге және емдеудің жаңа тәсілдерін сынауға мүмкіндік береді.

3. Эксперименттік зерттеу бөлігі ретінде жасалған интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрдің қалыптастыру әдісі жасуша трансплантологиясының жаңа бетін аша отырып, хирургиялық және терапиялық емдеудің жаңа тәсілдерін әзірлеу үшін іргелі білім береді.

4. Когнитивтік функцияларды өлшеудің әзірленген алгоритмі клиникаға дейінгі зерттеулерде жаңа емдеу әдістерін әзірлеу мен бағалауды дамыта отырып жаңа хирургиялық және терапевтік тәсілдердің тиімділігін бағалау үшін қолданылуы мүмкін.

#### **Докторанттың жеке үлесі.**

Диссертант ғылыми кеңесшілердің жетекшілігімен зерттеудің эксперименттік бөлігін жүргізіп, мұқият талдау, мәліметтерді статистикалық өңдеу және зерттеу барысында алынған нәтижелерді интерпретациялау жұмыстарын жүргізіп, негізделген қорытындылар жасады.

#### **Қорытындылар.**

1. Белсендірілген гепатоциттер мен синусоидальды эндотелий жасушалары арасындағы эндотелий дисфункциясы, паракриндік бұзылыстар, сондай-ақ капилляризация және синусоидальды қайта құру процестері порталдық гипертензияда бауырдың құрылымдық қайта құрылуына ықпал етеді, порталдық гипертензияны емдеудегі тиімділігіне қарамастан, портожүйелік шунттау кезінде органның тиімсіз перфузиясы салдарынан ауруды күшейтеді, бауыр энцефалопатиясын қоса, елеулі асқынуларға әкеледі.

2. Порталды гипертензияның әзірленген моделі бақылау тобымен салыстырғанда экспериментте каудальды қуыс венаның тарылу дәрежесіне байланысты паренхималық дегенерация, орталық веналардың кеңеюі, бауырдың митоздық индексі мен функционалдық жасушалық массасының төмендеуі ( $p \leq 0,05$ ), қандағы АСТ/АЛТ қатынасының төмендеуі ( $p \leq 0,001$ ), порталды қысымының жоғарылауы ( $p \leq 0,001$ ), когнитивтік функциялардың төмендеуі ( $p \leq 0,05$ ) және өмір сүрудің қысқаруына ( $p \leq 0,01$ ) алып келеді.

3. Интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрдің қалыптастырудың



әзірленген әдістемесі бауырдың тірі жасушаларын көкбауыр паренхимасына трансплантациялау эксперименттік жағдайларда 60-шы күні гепатоциттер кластерлерінің құрылуына байланысты көкбауыр массасының ұлғаюына ( $p=0,001$ ), лимфоидты аймақтардың, капиллярлардың көлемінің азаюына және түзілуіне байланысты тығыз жасушалардың жиналу көлемінің ұлғаюына әкелді.

4. Портокавальды шунтты және интракорпоральды аутоорганикалық биофилтрді бірлесе қолдану бақылау тобымен салыстырғанда реакцияның кешігу уақытының ұлғаюына әкелмеді (тиісінше  $149\pm 15$  және  $157\pm 27$  көрсеткіші  $150\pm 19$ -ға қарсы,  $p\leq 0.05$ ), порталды қысымының төмендеуін қамтамасыз етті (PCG 25 и PCG 50 топтарында  $6,5\pm 1,2$  и  $10,3\pm 3,1$  көрсеткіші  $7,2\pm 1,9$  и  $11,6\pm 1,5$  қарсы, сәйкесінше,  $p\leq 0.05$ ) және өмір сүру ұзақтығының жоғарылауы (PCG 25 и PCG 50 топтарында 95%ДИ 28,8-30,1 және 95%ДИ 29,0-29,9 көрсеткіші 95%ДИ 27,9-29,8 және 95%ДИ 26,7-29,5 қарсы, сәйкесінше,  $p\leq 0.05$ ) және осы топтардағы 60-күндегі АСТ/АЛТ коэффициенті ( $p=0,782$  және  $p=0,823$ ) айтарлықтай айырмашылықтарға ие емес, бұл көрсеткіштер PCG 50 және PCG 75 топтарындағы елеулі ауытқуларға қарсы бақылау тобымен салыстарғанда елеулі емес ( $p\leq 0,001$ ).

#### **Диссертациялық жұмыстың нәтижелерін апробациялау.**

Абуали ибн Сино атындағы ТМУ халықаралық ғылыми-тәжірибелік «Фундаменталды ғылым мен клиникалық медицинаның жетістіктері мен мәселелері» конференциясында, Душанбе, 2020; Академик Ю.И. Бородинды еске алуға арналған XIV халықаралық «Лимфология: іргелі зерттеулерден медициналық технологияларға дейін» ғылыми-практикалық конференцияда, Новосибирск, 2021; «Экологиялық генетика және денсаулық сақтау: жетістіктері мен болашағы» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, Алматы, 2023 ж. диссертацияның негізгі ережелері баяндалып, талқыланды.

С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ анатомия кафедрасының кеңейтілген отырысында, «Хирургиялық аурулар» саласындағы Ғылыми комитеттің отырысында (2024) диссертациялық жұмыстың апробациясы өтті.

#### **Зерттеу нәтижелерін тәжірибеге енгізу.**

4 қорғау құжаты әзірленді:

1 Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 18 қарашадағы № 5796 пайдалы модельге патенті. Экспериментте бауыр үсті гипертензияны модельдеу әдісі.

1 Қазақстан Республикасының 2024 жылғы 12 сәуірдегі №36697 өнертабысқа патент алуға өтінімі. Тәжірибеде көкбауыр паренхимасын бауыр паренхимасы қызметін атқаратын тінге айналдыру әдісі.

1 өнертабысқа 2023 жылғы 15 тамыздағы № 230396 Еуразиялық предпатент. Тәжірибеде көкбауыр паренхимасын бауыр паренхимасы қызметін атқаратын тінге айналдыру әдісі.

1 Қазақстан Республикасының пайдалы модельге 2024 жылғы 15 қаңтардағы № 2024/0054.2 предпатенті. Радиалды лабиринт сынақтарында егеуқұйрықтардың нақты уақыт режимінде орналасуын қадағалау арқылы егеуқұйрықтардың когнитивтік функцияларын анықтау алгоритмі.

#### **Жарияланымдар.**

Зерттеу нәтижелері бойынша 7 ғылыми жұмыс жарияланды: 3 – Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда; 1 – Scopus және Web of Science Core Collection халықаралық деректер базасына енгізілген (Clarivate Analytics) журналда- Q2; 3 – халықаралық конференция материалдарында; 4 қорғау құжаты әзірленді: 1 ҚР өнертабысқа патенті, 1 ҚР пайдалы модельге патенті, 1 ҚР пайдалы модельге предпатенті, және 1 өнертабысқа Еуразиялық препатент.

#### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы.**

Диссертация машиналық басылған мәтіннің 150 бетінде жазылған және қысқартулар мен белгілеулер тізімінен, кіріспеден, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерді сипаттаудан, жеке зерттеулерінің нәтижелерінен, талқылаудан, тұжырымнан тұратын қорытындыдан және әдебиеттер тізімінен тұрады. Жұмыс 46 сурет, 26 кестелермен суреттелген. Библиографиялық көрсеткіш 222 дереккөзден тұрады.