

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ТОЛИПОВА ЗИЁДА БОХОДИРОВА**

**ЯНГИ АМИНОКИСЛОТАЛИ ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ  
ВОСИТАНИНГ ОҚСИЛ ЭНЕРГЕТИК ЕТИШМОВЧИЛИКДАГИ  
МЕТАБОЛИК ГОМЕОСТАЗНИНГ АСОСИЙ БЎГИНЛАРИГА  
ТАЪСИРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

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

**ТОШКЕНТ-2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of phylosophy (PhD)**

**Толипова Зиёда Боходировна**

Янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оқсил энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсири..... 3

**Толипова Зиёда Боходировна**

Влияние нового аминокислотного кровезаменителя на основные звенья метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности..... 24

**Tolipova Ziyoda Bokhodirovna**

Influence of a new amino acid blood substitute on the main parts of metabolic homeostasis in protein and energy deficiency..... 45

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИҲТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ТОЛИПОВА ЗИЁДА БОХОДИРОВНА**

**ЯНГИ АМИНОКИСЛОТАЛИ ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ  
ВОСИТАНИНГ ОҚСИЛ ЭНЕРГЕТИК ЕТИШМОВЧИЛИКДАГИ  
МЕТАБОЛИК ГОМЕОСТАЗНИНГ АСОСИЙ БЎГИНЛАРИГА  
ТАЪСИРИ**

**14.00.16 – Нормал ва патологик физиология**

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

**ТОШКЕНТ-2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1719 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Каримов Ҳамид Ёқубович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Азимова Севара Баходировна</b> тиббиёт фанлари доктори, доцент <b>Алейник Владимир Алексеевич</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Бухоро давлат тиббиёт институти</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй, Тошкент тиббиёт академияси 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Форобий кўчаси 2-уй; Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14)

Диссертация автореферати 2023 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ да куни тарқатилди.  
(2023 йил « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Г.И. Шайхова**

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

**Д.Ш. Алимухамедов**

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

**Р.Дж.Усманов**

Илмий даража берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (PhD) аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда етакчи тадқиқотчиларнинг алоҳида эътибори ва қизиқиши кўпинча ўлим билан яқунланишнинг юқори фоизи билан ўрин алмашувчи, турли патологик ҳолатлардаги оксил-энергетик танқислик муаммосига қаратилган. Олинган маълумотлар асосида «...шу билан бирга, энг катта долзарбликни оксил-энергетик танқисликка олиб борувчи, метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларининг бузилиш механизмларини текшириш эгаллайди...»<sup>1</sup>. Шу билан бирга, оксил-энергетик танқислик оқибатида юзага келувчи, организмнинг патологик ҳолати йўналтирилган даволашни зудлик билан бошлашни талаб этади. Шу билан боғлиқ ҳолда, оксил-энергетик танқисликда гомеостаз тизимидаги дисбалансни бартараф этиш учун энг истиқболли бўлиб, периксли ва эркин радикалли оксидланишдан уларнинг тузилмаларини ҳимояловчи, хужайралардаги энергетик ва пластик алмашинув, метаболик гомеостазни тикланишига қаратилган, энг самарали кўп компонентли воситаларни излаш ва ишлаб чиқиш ҳисобланади.

Жаҳонда янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оксил энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсирини баҳолаш такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолати ва жигар ҳамда буйраклардаги морфологик ўзгаришларни ўзига хосликларини, тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолатига янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсирини, тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйраклардаги морфологик ўзгаришларга аминоянтарнинг таъсирини, тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолатига, жигар ва буйраклардаги морфологик кўрсаткичларини ўзгариши асосига аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг умумий кўрсатадиган таъсирини баҳолаш бўйича чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли омиллар таъсирида юзага келадиган касалликларни бартараф этишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга

---

<sup>1</sup> Zhang, YX., Yang, YF., Han, P. et al. Protein-energy malnutrition worsens hospitalization outcomes of patients with pancreatic cancer undergoing open pancreaticoduodenectomy. *Updates Surg* (2022). <https://doi.org/10.1007/s13304-022-01293-7>

мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»<sup>1</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, экспериментал токсик гепатитда маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг метоболик ўзгаришлар ва эндоген интоксикацияга таъсири доирасини баҳолашни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болалиқни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилиш даражаси.** Ҳозирги вақтда жаҳондаги етакчи илмий-тадқиқот марказларида оксил-энергетик танқисликни шаклланишининг патофизиологик механизмларини ўрганишга қаратилган қатор экспериментал ва клиник тадқиқотлар ўтказилмоқда (R.N. Prasetyo et al., 2017; G. Sanson et al., 2018; M. A. E. De van der Schueren et al., 2020). Бутун организмнинг ҳужайралари ва ички органларининг функциясини бузилиши ҳисобига юзага келадиган оксил-энергетик танқислик, асосий касалликларни кечишини олғирлашиши, ҳаёт сифатини кескин пасайиши, когнетив функцияларни камайиши, ўлим кўрсаткичлари ва оғир асоратлар ҳавфини ортиши билан ассоциацияланади (E. Cereda et al., 2016; M. Crichton et al., 2018; J. Bosch-Bayard et al., 2022). Буларнинг барчаси организмда протеин танқислигини тезкор ва самарали тикловчи дори воситаларини қўллаш билан даволаш чора-тадбирларини зудлик билан ўтказишни талаб этади (R. Rathi et al. 2017; H. Keller, 2020; S. L. Mathewson, 2021). Шу билан боғлиқ ҳолда хабар қилинадик, бу катта муаммонинг ўта муҳим ҳолати

---

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

бўлиб, шунингдек мазкур патологик ҳолатни даволашнинг энг самарали усуллари излаш ва ишлаб чиқиш бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистонда клиник-экспериментал тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларнинг натижаларида маҳаллий олимлар томонидан сукцинат натрий (қахрабо кислота) асосида ишлаб чиқилган қатор препаратларнинг юқори самарадорлигини кўрсатади (Х.Я.Каримов ва ҳаммуаллифлар, 2018). Бундан ташқари, дезинтоксикацион, антиоксидант, ўсмага қарши, вирусга қарши, иммуномодулирловчи фаолликка эга эканлиги исботланган қатор биологик фаол моддалар ишлаб чиқилган бўлиб, улар орган ва ҳужайраларнинг бузилган фаолиятини яхшилашга қаратилгандир (Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. ва ҳаммуал., 2017; 2018; 2022 ). Ҳозирги кунда мавжуд бўлган, оксил-энергетик танқисликнинг патогенетик моҳиятини ўрганишга бағишланган тадқиқот натижалари охиригача очиб берилмаган механизмларнинг мавжудлигини кўрсатади (А. С., Adejumo et al., 2019; Т. Ahmed et al., 2020). Бевосита буларнинг барчаси оксил-энергетик танқислик бўлган беморларга кўрсатиладиган даволаш тадбирларининг самарадорлиги ва сифатини ошириш учун метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларини бузилишларини яхшироқ тушуниш мақсадида кўшимча равишда ҳар томонлама тадқиқотларни ўтказишни талаб этади (Н.W. Nabeta et al., 2015; J. Wamiti et al., 2017; S. Garg, 2020).

Юқоридагиларга асосланган тартибида оксил-энергетик танқислик билан оғриган беморлар орасида ўлим кўрсаткичлари ва тажоввузкор асоратларнинг ривожланиш сонини юқориликка таълуқли бўлган масалаларни очиб берилмаганлиги, тадқиқотларни ўтказиш заруриятини таъкидлайди, у эса нафақат оксил-энергетик танқислик натижасида юзага келадиган оғир бузилишлар патогенезини чуқурроқ тушунишга, балки шунингдек уларни даволаш ва олдини олишни янада самарали усуллари ишлаб чиқиш заруриятини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № ПЗ-20170928603 «Турли касалликлардаги критик ҳолатларда гомеостазнинг метаболик коррекция қилишнинг янги кўп функционал воситаларини ишлаб чиқиш» (2018-2022 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** оксил-энергетик танқисликда (оксилли, энергетик алмашинув, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши, антиоксидант тизим) метаболик гомеостаз кўрсаткичларига аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсирини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолати ва жигар ҳамда буйраклардаги

морфологик ўзгаришларни ўзига хосликларини баҳолаш;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолатига янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсирини баҳолаш;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйраклардаги морфологик ўзгаришларга аминоянтарнинг таъсирини баҳолаш;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик метаболизм, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичлари ҳолатига, жигар ва буйраклардаги морфологик кўрсаткичларини ўзгариши асосида аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг умумий кўрсатадиган таъсирини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИГИАТМ) виварий шароитида бўлган, тана оғирлиги 180–220 граммни ташкил этган (n=120), оқ, зотсиз каламушлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида тажриба ҳайвонларининг биологик материаллари: веноз қони (қоннинг умумий таҳлил кўрсаткичлари), қон зардоби (липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим, биокимёвий кўрсаткичлари, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омил, жигар ва буйрак тўқималарининг материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оксил энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсирини баҳолаш такомиллаштиришда тажриба, биокимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

қоннинг умумий таҳлили, оксил-энергетик алмашинув, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизимлар, жигар ва буйраклар морфологияси кўрсаткичларининг ҳолати бўйича метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларини комплекс баҳолаш асосида оксил-энергетик етишмасликни патофизиологик механизмлари асосланган;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда оксил-энергетик алмашинув, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичларининг ҳолатига янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсири асосланган;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйракларнинг тўқима тузилмасидаги морфологик ўзгаришларга янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг кўрсатадиган коррекцияловчи таъсири исботланган;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйраклар морфологияси, гомеостазнинг асосий бўғин кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарасини ва уни инфузол 40 таъсирига нисбатан қиёсий натижаларнинг афзаллиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарадорлиги ва уни оқсил-энергетик танқисликда қўлланилишини мақсадга мувофиқлиги баҳоланган;

оқсил-энергетик танқисликда метаболик гомеостазнинг асосий бўғинлари бузилишининг коррекциялашни инфезол 40 билан қиёслашда янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг афзалликлари очиб берилган;

янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчини қўллаш оқсил-энергетик танқислик билан кузатилувчи патологияли беморларни даволашга бўлган харажатларни камайтириш, уларни саломатлиги ва ҳаёт сифатини тезда яхшиланишига олиб келган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, бир-бирини тўлдирадиган тажриба, биокимёвий, морфологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оқсил-энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсири баҳолашни такомиллаштиришнинг ўзига хослиги, натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти ЛПО/АОТ ва оқсил кўрсаткичлари, асосий гематологик кўрсаткичлардаги ўзгаришларни ўз ичига олган оқсил-энергетик етишмасликни шаклланишининг патофизиологик механизмлари, шунингдек жигар ва буйрақларнинг морфологик тузилмалари аниқланди, шунингдек янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарадорлиги, инфезол 40 нинг таъсир самараси билан қиёсланиб, унинг афзалликлари кўрсатиб берилди, у эса қон ўрнини босувчи мажмуа таркибига биоэнергетик фаолликни киритилишининг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти амалий аҳамияти шундан иборатки, экспериментал тадқиқотлар асосида оқсил-энергетик бузилишларнинг аниқланган мажмуасини коррекциялашда янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори даволаш самарадорлиги, бу эса ўз навбатида ушбу патология билан хасталанган беморларни ҳаёт сифатини яхшилаш ва асоратларни ривожланишини пасайтириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Республика ихтиссолаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази эксперт кенгашининг 2023 йил 5 майдаги 01-4/255-А-сон хулосасига кўра (илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Республика ихтиссолаштирилган

гематология илмий-амалий тиббиёт маркази эксперт кенгашининг 2023 йил 5 майдаги 01-4/255-А-сонли хати тақдим этилган):

қоннинг умумий таҳлили, оқсил-энергетик алмашинув, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизимлар, жигар ва буйраклар морфологияси кўрсаткичларининг ҳолати бўйича метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларини комплекс баҳолаш асосида оқсил-энергетик етишмасликни патофизиологик механизмлари асослангани Тошкент тиббиёт академиясининг олий таълим муассасалараро илмий тадқиқот лабораторияси бўйича (15.10.2021 й.; № 431) ҳамда Тошкент фарманцевтика институти токсикология кимё кафедра лабораторияси бўйича (20.11.2021 й.; № 231) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оқсил энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсири баҳолаш имконини берган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситасидан фойдаланиш натижасида қиммат хорижий аналог дори воситалар талаб этилмаслиги ҳисобига 41 752 сўм иқтисод қилишга эришилган (хорижий дори воситаси инфезол нарҳи ўртача 234 100 сўмни, янги аминянтар қон ўрнини босувчи воситаси нарҳи 216 200 сўмни ташкил қилади). Агар 10 кунда бўлса, (шифохонада 1 кун бўлиши 110000 сўмни ташкил қилади). Хулоса: таклиф этилган даволаш тартибидан фойдаланиб, 1 нафар бемор ҳисобига қунига бюджет маблағларини 41 752 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

тажрибадаги оқсил-энергетик танқисликда оқсил-энергетик алмашинув, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичларининг ҳолатига янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсири асослангани Тошкент тиббиёт академиясининг олий таълим муассасалараро илмий тадқиқот лабораторияси бўйича (15.10.2021 й.; № 431) ҳамда Тошкент фарманцевтика институти токсикология кимё кафедра лабораторияси бўйича (20.11.2021 й.; № 231) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги оқсил-энергетик етишмовчилик кузатилганда оқсил-энергетик алмашинув, HIF-1 $\alpha$  гипоксия-индуцибел омили, липидларнинг периксли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичларининг ҳолатига янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг таъсирининг юқорилиги очиқ берилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилган янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг самарали таъсири натижасида қиммат хорижий дори восталар талаб этилмаслиги ҳисобига 440 миллион сўм миқдорида иқтисод қилишга эришилган. Хулоса: таклиф этилган янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтардан фойдаланиб, 1 нафар бемор ҳисобига ойига бюджет маблағларини 1 252 560 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тажрибадаги оқсил-энергетик танқисликда жигар ва буйракларнинг тўқима тузилмасидаги морфологик ўзгаришларга янги аминокислотали қон

Ўрнини босувчи аминоянтарнинг кўрсатадиган коррекцияловчи таъсири исботлангани Тошкент тиббиёт академиясининг олий таълим муассасалараро илмий тадқиқот лабораторияси бўйича (15.10.2021 й.; № 431) ҳамда Тошкент фарманцевтика институти токсикология кимё кафедрa лабораторияси бўйича (20.11.2021 й.; № 231) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий аҳамияти тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйракларнинг тўқима тузилмасидаги морфологик ўзгаришларга янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг кўрсатадиган коррекцияловчи таъсири эрта ташхислаш ва самарали даволаш сифати яхшиланган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилган янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг кўрсатадиган коррекцияловчи таъсири оқибатида беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдорини 1 нафар бемор учун 1 252 560 сўмга камайтирган. Хулоса: оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйракларнинг тўқима тузилмасидаги морфологик ўзгаришларга янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг кўрсатадиган коррекцияловчи таъсирида 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 252 560 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйраклар морфологияси, гомеостазнинг асосий бўғин кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарасини ва уни инфезол 40 таъсирига нисбатан қиёсий натижаларнинг афзаллиги исботлангани Тошкент тиббиёт академиясининг олий таълим муассасалараро илмий тадқиқот лабораторияси бўйича (15.10.2021 й.; № 431) ҳамда Тошкент фарманцевтика институти токсикология кимё кафедрa лабораторияси бўйича (20.11.2021 й.; № 231) буйруқ билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: тажрибадаги оксил-энергетик танқисликда жигар ва буйраклар морфологияси, гомеостазнинг асосий бўғин кўрсаткичлардаги ўзгаришларни баҳолаш янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарасини ва уни инфузол 40 таъсирига нисбатан қиёсий натижаларнинг самараси орқали хасталикни даволаш сифати яхшиланган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: таклиф этилган янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг юқори самарасини ва уни инфузол 40 таъсирига нисбатан қиёсий натижасида беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини 2 кунга қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдорини 210 000 сўмга камайтирган. Хулоса: таклиф этилган янги аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтардан фойдаланиш натижасида касалликни оғир шаклларига ўтиши ва асоратлар олди олиниб, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 252 560 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

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

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Оқсил-энергетик танқислик муаммоси: умумий масалалар, этиопатогенетик механизмлар, даволовчи коррекция усуллари»** деб номланган биринчи бобида нашр этилган оқсил-энергетик танқислик муаммосининг ҳолати, мойиллик омиллари ва ривожланишнинг патофизиологик механизмлари тўғрисидаги умумий маълумотлар тақдим этилган, шунингдек оқсил-энергетик танқисликни даволашнинг замонавий усуллари таҳлили келтириб ўтилган. Илмий нашрларда ўз аксини топмаган масалалар ажратиқ олинган. Ҳам даволаш, ҳам профилактиканинг мавжуд бўлган усуллари афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган. Шу билан бирга, хулосада оқсил-энергетик танқислик муаммосининг ҳал этилмаган ёки чуқур ўрганишни талаб этувчи томонларига алоҳида эътибор қаратилган.

Диссертациянинг **«Тажриба материаллари ва текшириш усуллари тавсифи»** деб номланган иккинчи боби фойдаланилган материал, оқсил-энергетик танқисликнинг (ОЭТ) тажриба моделини юзага чиқариш бўйича тадқиқот босқичлари, шунингдек ўтказилган тадқиқот усуллари баён этилган. ОЭТ модели ҳайвонларда тажрибаларни ўтказиш бўйича этик кодексга мос ҳолда ҳайвонларда ўткир стрессли реакцияларни ривожланишини истисно қилиш учун уларни сақлашнинг меърий шароитларини сақлаган ҳолда тўлақонли бўлмаган, кам оқсилли парҳезга лаборатор каламушларини жойлаштириш йўли билан эришилди (CIOMS, Geneva, 1985).

Синовдаги барча ҳайвонлар (n=120) сон бўйича қуйидаги гуруҳларга тенг тақсимланди:

Биринчи (I) синов гуруҳини (n=30) ўз ичига 12% бўғдой уни, 10% қотган нон, 6% тарик, 36% сули ёрмаси, 8% сут, 10% тузли эритма, 25% балиқ уни ва 2,5% озуқавий ачитқиларолган, тўлақонли озиқланиш рационига эга бўлган интакт ҳайвонлар ташкил этди. Иккинчи (II) синовдаги назорат гуруҳини (n=30) оксил-энергетик танқисликнинг тажриба моделида бўлган ҳайвонлар ташкил этди, улар ҳайвонларни 10 кун давомида оксилсиз овқатланиш рационига сақлаш билан ҳосил қилинди, у эса ўз ичига 75% крахмала ва сахароза, 15% ўсимлик ёғи, 1% балиқ мойи, 4% витаминли аралашма ва 5% тузли эритмани олди. Учинчи (III) қиёсий назорат гуруҳини (n=30) оксил-энергетик танқисликнинг тажриба моделида бўлган ҳайвонлар ташкил этди, уларда модел юзага келтирилгандан кейин 11 суткада, 10 кун давомида тана оғирлигига нисбатан 10 мг/кг дозада аминокислотали препарат «Инфезол 40» киритилди. Тўртинчи (IV) асосий гуруҳга (n=30) оксил-энергетик танқисликнинг тажриба моделидаги ҳайвонлар киритилди, уларда тажрибада модел ҳосил қилингандан кейин 10- сутка ўтиб, қорин ичига янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтар (эритма аминокислоталарни, сукцинат натрий, маннитол, сорбитол ва электролитлар) ни 10 кун давомида тана оғирлигига нисбатан 10 мл/кг миқдорда киритилди.

Лаборатор ва морфологик усулларни ўз ичига олган барча тажриба тадқиқотларини кўрсатилган препаратлар киритилгандан кейин 10 кун ўтиб ва оксил-энергетик танқислик модели ҳосил қилингандан кейин юзага чиқарилди. Тажриба каламушларининг декапитацияси енгил эфир наркози остида амалга оширилди, кейин эса морфологик текширишлар учун ҳайвонларнинг жигар ва буйрагидан тўқималар олинди, биокимёвий текширишлар учун веноз қонини олиш амалга оширилди. Ишнинг тажриба қисми “Турли касалликлардаги критик ҳолатларда гомеостазнинг метаболик коррекциясини янги кўп функционали коррекцияларини ишлаб чиқиш” мавзусидаги ПЗ-20170928603 сонли илмий-тадқиқот грант лойиҳаси доирасида РИГИАТМ базасининг виварийсида бажарилди (2018-2020).

Тажриба ҳайвонларида (n=120) тажрибанинг 11- ва 21-кунларида қоннинг умумий таҳлилини умумий кўрсаткичлари (HGB, RBC, ретикулоцитлар, PLT, WBC ва ЭЧТ); оксил статуси кўрсаткичларини ўз ичига олувчи (умумий оксил, I фракция альбуминлари, глобулинлар: фракция 2,  $\alpha_1$ , фракция 3,  $\alpha_2$ , фракция 4,  $\beta$ , фракция 5,  $\gamma$  ва А/Г) қоннинг биокимёвий таҳлили; билирубин –ферментли (АЛТ, АСТ, коэффициент De Ritis, КФК, ЛДГ, умумий билирубин, бевосита ва билвосита фракции); азотли (мочевина ва креатинин); углевод-липид (глюкоза, триглицеридлар ва холестерин); энергетик алмашинув (АТФ, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза, Mg<sup>2+</sup>-АТФаза, Na<sup>+</sup> плазма ва K<sup>+</sup> плазма); гипоксия-индуцибел омил HIF-1 $\alpha$ , ЛПО/АОТ тизим кўрсаткичлари (умумий антиоксидант статус, МДАпл., МДАэр., диенли кетонлар, диенли конъюгатлар, каталаза эр., ГРэр., ГПОэр., СОДпл., коэффициент К), шунингдек морфологик (жигар ва буйраклар тўқимасининг тузилмаси) текширишлари ўтказилди.

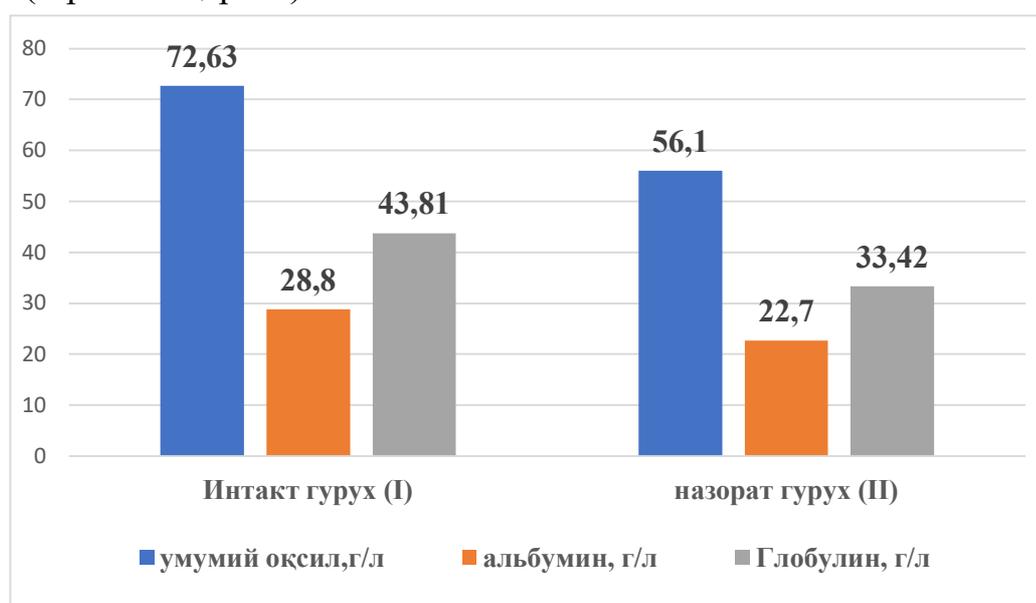
Лаборатор тадқиқотлар HUMAN (Германия) фотомикроскопи ёрдамида гематологик (Mindray, Китай), биокимёвий анализаторларда «BA88A» (Mindray, Китай) ва UNICO 2800 (AQSH) спектрофотометрда ўтказилди. Жигар ва буйрак тўқималарини морфологик текшириш (Novel, Хитой) фотомикроскопи ёрдамида ўрганилди.

Статистик таҳлил Microsoft Office Excel-2018 пакети ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг «Экспериментал шароитдаги оксил-энергетик танқисликда лаборатор-морфологик кўрсаткичларнинг ўзига хосликлари» деб номланган учинчи бобида ОЭТ моделлаштирилгандан кейин тажрибанинг 11-кунида каламушлардаги лаборатор ва морфологик текшириш натижалари келтирилган.

Тадқиқотлар ОЭТли каламушларда камқонликни ривожланишини аниқлашга имкон берди, бу эса интакт гуруҳидаги аналогик кўрсаткичлар билан солиштирилганда гемоглобин даражасини 1,24 ( $102,2 \pm 1,3$  г/л;  $p < 0,05$ ) мартага, эритроцитларни 1,7 мартага ( $2,28 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /л;  $p < 0,01$ ) ва ретикулоцитларни 1,6 мартага ( $4,12 \pm 0,36$  %;  $p < 0,01$ ) ишончли пасайиши билан боғлиқ бўлди. ОЭТда PLT, WBC ва ЭЧТ меъёрий белгилар чегарасида бўлди, бунда статистик аҳамиятли фарқларга эришмаган, I-гуруҳдаги хайвонларга нисбатан уларнинг таркибида силжишлар кузатилди.

Шу билан бирга ОЭТли каламушларнинг оксил статусида бузилишлар аниқланди, худди шундай интакт гуруҳи билан солиштирилган кўрсаткичлар орасида умумий оксил миқдорини 22,8% ( $56,1 \pm 0,7$  г/л га қарши  $72,63 \pm 0,67$  г/л) мос холдаги альбумин миқдорини 21% ( $22,7 \pm 0,3$  г/л га қарши  $28,8 \pm 0,27$  г/л) ва глобулинларни 23,7% ( $33,42 \pm 0,42$  г/л га қарши  $43,81 \pm 0,41$  г/л) камайиши қайд этилди. Бунда барча глобулинли фракциялар орасида энг юқори пасайиш 43%га 4 ( $\beta$ ) ( $8,5 \pm 0,1$  г/л га қарши  $14,9 \pm 0,13$  г/л) ва 3 фракциясига 41%га 3 ( $\alpha_2$ ) ( $4,6 \pm 0,06$  г/л га қарши  $7,79 \pm 0,07$  г/л) нисбатан қайд этилди (1-расмга қаранг).



1-расм. ОЭТли ва интакт хайвонлар гуруҳида умумий оксил ва унинг фракциялари миқдорини қиёсий таҳлили.

ОЭТли хайвонларда энергетик танқисликнинг ривожланиши энергетик статусдаги ўзгаришлар билан тасдиқланди, унда интакт гуруҳ билан солиштирилганда мос холда аденозинтрифосфатазининг ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза ва  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза) транспорт шакллари фаоллиги 1,5 мартага ( $10,6 \pm 0,1$  мкмольФн/с/млга қарши  $16,2 \pm 0,15$  мкмольФн/с/мл  $p < 0,001$ ) ва 1,4 ( $19,6 \pm 0,3$  мкмольФн/с/мл га қарши  $27,1 \pm 0,3$  мкмольФн/с/мл  $p < 0,01$ ) мартага статистик ишончли пасайиши қайд этилди. Бундан ташқари, дисбаланс  $\text{K}^+$  ва  $\text{Na}^+$  ионларини ташилишида ҳам кузатилди, интактли гуруҳ билан солиштирилганда, ОЭТли хайвонларда уларнинг концентрацияси плазмада 1,3 мартага ( $4,11 \pm 0,04$  мМ га қарши  $5,33 \pm 0,12$  мМ) ва  $\text{Na}^+$  1,03 мартага ( $137,9 \pm 0,9$  га қарши  $141,4 \pm 0,3$  мМ) пасайди (1-жадвал).

ОЭТли хайвонлар гуруҳида юқорида келтирилган бузилишлардан ташқари, жигар ва буйрақларда дисфункцияни шаклланиши билан метаболик дисбалансни ривожланиши ҳам кузатилди, бу зардоб ферментлари АЛТ ни 1,42 мартага ( $18,1 \pm 0,62$  Бирлик/л дан  $25,7 \pm 0,66$  Бирлик/л гача;  $p < 0,05$ ), АСТ ни 1,54 мартага ( $11,6 \pm 0,38$  Бирлик/л дан  $17,9 \pm 0,5$  Бирлик/л гача;  $p < 0,05$ ), КФК ни деярли 1,4 мартага ( $141,8 \pm 4,08$  Бирлик/л дан  $201,5 \pm 8,7$  Бирлик/л гача;  $p < 0,05$ ) ва ЛДГни 1,35 марта ( $329,2 \pm 9,9$  Бирлик/л дан  $444,6 \pm 10,6$  Бирлик/л;  $p < 0,05$ ) гача) фаоллигини ортиши билан тасдиқланади, азот алмашинувида ҳам - мочевина миқдорини 2,2 мартага ( $4,90 \pm 0,22$  ммоль/л дан  $10,75 \pm 0,55$  ммоль/л гача;  $p < 0,001$ ) ва креатининни 1,66 мартага ( $69,54 \pm 3,46$  ммол/л дан  $115,3 \pm 4,97$  ммол/л гача  $p < 0,001$ ) ортиши, углеводлардан - глюкозани 2,2 мартага ( $4,61 \pm 0,16$  ммоль/л дан  $2,09 \pm 0,11$  ммоль/л гача;  $p < 0,001$ ) пасайиши; липидларда эса триглицеридлар миқдори 4,9 мартага ( $0,90 \pm 0,015$  ммоль/л дан  $0,22 \pm 0,04$  ммоль/л гача;  $p < 0,0001$ ) ва умумий холестеринни 1,9 марта ( $1,74 \pm 0,03$  ммоль/л дан  $0,92 \pm 0,04$  ммоль/л гача;  $p < 0,001$ ) ортиши ўз ўрнига эга бўлди).

#### 1-жадвал.

#### Тажрибада каламушлардаги оксил очлигида эритроцитларда энергетик кўрсаткичларнинг ўзгаришлари.

Кўрсаткичлар	I гр- интакт, n=30	II гр- назорат ОЭТ n=30
АТФ, шартли бирлик	$6,48 \pm 0,23$	$5,02 \pm 0,07$ *
$\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$ -АТФаза, мкмольФн /с/мл	$16,2 \pm 0,15$	$10,6 \pm 0,1$ ****
$\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза, мкмольФн /с/мл	$27,1 \pm 0,3$	$19,6 \pm 0,3$ **
$\text{Na}^+$ плазма, мМ	$141,4 \pm 0,3$	$137,9 \pm 0,9$ *
$\text{K}^+$ плазма, мМ	$5,33 \pm 0,12$	$4,11 \pm 0,04$ **

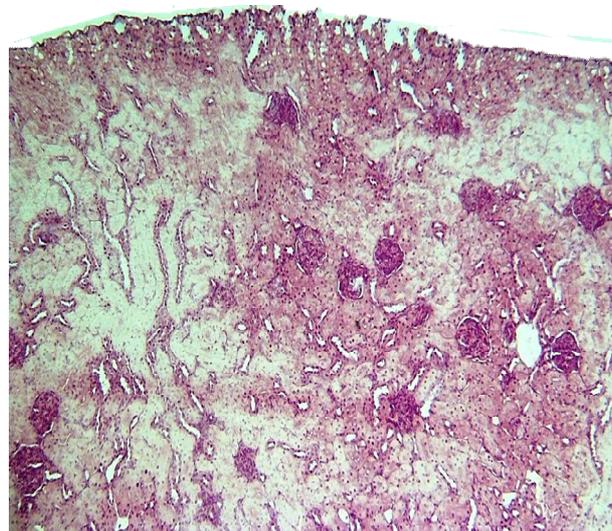
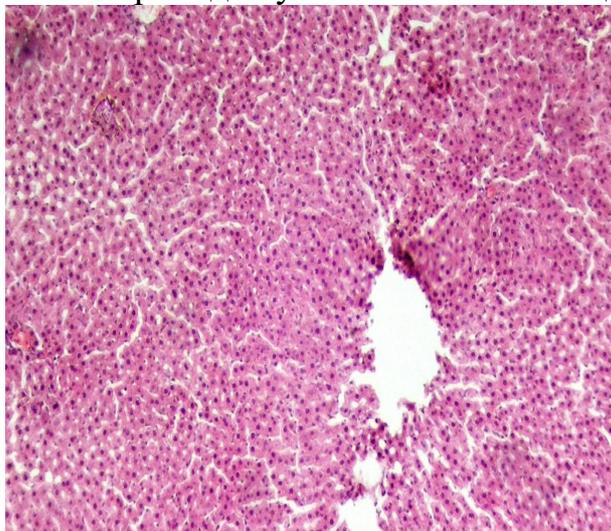
Изоҳ: \* -  $p_1 < 0,05$ ; \*\* -  $p_1 < 0,01$ ; \*\*\* -  $p_1 < 0,001$ ; \*\*\*\* -  $p_1 < 0,0001$  интакт хайвонларга нисбатан ишончли (I гуруҳ).

Яққол намоён бўлган гипоксик ҳолатни ОЭТда ривожланиши ОЭТли хайвонлар гуруҳи орасида HIF-1 $\alpha$  ни 1,6 мартага ( $0,07\pm 0,002$  нг/мл дан  $0,11\pm 0,004$  нг/мл,  $p<0,01$ ) статистик ишончли ортишидан гувоҳлик беради.

Экспериментал ОЭТда липидларнинг периксли оксидланишини (МДАпл. Да 1,6 ( $3,25\pm 0,07$  Нм/мг пл. га қарши  $2,02\pm 0,051$  Нм/мг пл.) ва эритроцитар МДАэр. Ни 1,7 мартага ( $1,05\pm 0,04$  Нм/мг Нб ва  $0,62\pm 0,028$  Нм/мг Нб), диенли кетонларни 1,7 мартага ( $0,27\pm 0,03$  нисбий бирликка қарши  $0,16\pm 0,009$  нисбий бирлик) ва диенли конъюгатларни 1,7 мартага ( $1,9\pm 0,10$  нисбий бирликка қарши  $1,12\pm 0,018$  нисбий бирлик) жараёнларини янада яққол фаоллашиш факти) аниқланди, у антиоксидант кўрсаткичларни (умумий антиоксидант статусини 1,84 мартага ( $1,66\pm 0,02$ , шартли бирликдан  $0,9\pm 0,03$  шартли бирликкача;  $p<0,001$ ), эритроцитар каталазалар фаоллигини 1,3 мартага пасайиши ( $45,6\pm 1,16$  Нм/мг Нб х дақиқадан  $35,7\pm 1,41$  Нм/мг Нб х дақиқагача,  $p<0,01$ ), эритроцитарли глутатионредуктазаларни (ГРэр) 1,24 мартага ( $2,59\pm 0,09$  МкМ НАДФН<sub>2</sub>/дақиқахгНб дан  $2,10\pm 0,07$  МкМ НАДФН<sub>2</sub>/дақиқахгНб гача,  $p<0,05$ ), эритроцитарли глутатионпероксидазаларни (ГПОэр) 1,2 мартага ( $0,35\pm 0,02$  шартли бирлик /дақиқахмгНб дан  $0,28\pm 0,004$  шартли бирликкача /дақиқахмгНб,  $p<0,001$ ) ва супероксиддисмутазаларни (СОДпл.) 1,46 мартага ( $2,19\pm 0,06$  шартли бирлик /мг пл дан  $1,50\pm 0,05$  шартли бирликкача/ мг пл,  $p<0,01$ ) функционал фаоллигини қарши пасайиши билан ассоциацияланиши аниқланди).

ОЭТли каламушларнинг жигар ва буйрак тўқималар тузилмасини морфологик текшириш гомеостаз бўғинларидаги бузилишлар натижасида юзага келадиган, дистрофик дисрегенератив ўзгаришлар билан намоён бўлувчи хужайра ичи тузилмаларининг ортга қайтмаслик кўринишлари билан тавсифланди (2-расм).

Шундай қилиб, ОЭТ учун охир оқибат тўқима ва органларда морфофункционал бузилишларга олиб келувчи, барча биокимёвий жараёнларда амалий жиҳатдан бузилишларни ривожланиши хосдир. Ўз навбатида буларнинг барчаси организмда оқсил-энергетик танқислигини бартараф этишга қаратилган, мос келувчи даволаш чора –тадбирларини кечиктирмасдан ўтказишни талаб этади.



А

Б

**2-расм. ОЭТда каламушлар жигарининг (А) ва буйракларининг (Б) тузилмавий ўзгаришлари.**

Диссертациянинг «Экспериментал оксил-энергетик танқисликда янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчини қўллаш самарадорлигини қиёсий таҳлили» деб номланган тўртинчи бобида «Инфезол – 40» препарати ва Республика Гематология ихтисослаштирилган илмий амалий тиббий марказида ишлаб чиқилган янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарнинг самарадорлигини қиёсий баҳолаш натижалари ёритилган, охиригининг афзал томони бўлиб ўз таркибида энергия хосил қилувчи хужайра фаоллигини ортиши ҳисобига, антигипоксик таъсир қобилятига эга бўлгансукцинат (қахрабо кислотаси)ни мавжудлиги ҳисобланади. Ҳар икки препаратни ҳайвонларнинг тана оғирлигига нисбатан 10 мл/кг дозада 10 кун давомида III -ва IV – гуруҳ ҳайвонларига юборилди.

Периферик қондаги асосий кўрсаткичлар динамикасини баҳолашда, уларнинг мусбат динамикаси ҳайвонларнинг ҳар икки гуруҳида (III- ва IV-) аниқланди. Бироқ, шуни таъкидлаш зарурки, интакт гуруҳида аниқланган аналогик гемоглобин, эритроцитлар ва ретикулоцитларга энг яқин келган белгилар аминоянтар қўлланилгандан кейин кўринди. Демак, агар инфезол 40 препарати қўлланилгандан сўнг гемоглобин, эритроцитлар ва ретикулоцитлар даражаси интакт гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлар билан солиштирилганда 7% ( $p>0,05$ ); 25,2% ( $p<0,05$ ) ва 18,2% ( $p<0,05$ ) га паст бўлган бўлса, аминоянтар қўлланилгандан кейин бу кўрсаткичлар интакт гуруҳидаги худди шу кўрсаткичлардан куйидагиларга мос ҳолда паст бўлган рақамларга 2,1% ( $p>0,05$ ), 2,7% ( $p>0,05$ ) ва 3,4% ( $p>0,05$ ) эришдилар.

Худди шундай динамика оксил статусида ҳам қайд этилди, унда умумий оксил, унинг альбуминли ва глобулинли фракциялари концентрациясининг юқори даражада ўсиши ҳисобига айниқса яққол намоён бўлувчи мусбат динамикаси иаминоянтар қўлланилгандан сўнг кузатилди. Бу тўғрисида интакт гуруҳидаги худди шунга ўхшаш кўрсаткичларнинг мос ҳолдаги III – гуруҳда - 9,9% ( $p>0,05$ ), 6,2% ( $p>0,05$ ) ва 2,2% ( $p>0,05$ ), IV – гуруҳда эса - 3,7% ( $p>0,05$ ), 1,4% ( $p>0,05$ ) ва 6,9% ( $p>0,05$ ) танқислигининг сақланиб қолиши гувоҳлик беради (2-жадвал).

**2-жадвал.**

**ОЭТли интакт ва назорат гуруҳидаги каламушларнинг қон плазмасида оксил фракциялари кўрсаткичларини тавсифи, ( $M\pm m$ )**

Кўрсаткичлар	I гуруҳ - интакт, n=30	II гуруҳ – назорат, ОЭТли ҳайвонлар, n=30	III гуруҳ - ОЭТ+Инфезол 40, (n=30)	IV гуруҳ -ОЭТ + аминоянтар, (n=30)
Умумий оксил, г/л	72,63±0,67	56,1±0,7 *	65,5±0,83 <sup>#</sup>	70,0±0,74 <sup>##</sup>
Альбуминлар I фракция, г/л	28,8±0,27	22,7±0,3 *	27,02±0,34 <sup>#</sup>	29,2±0,3 <sup>##</sup>

Глобулинлар:	43,81±0,41	33,42±0,42 *	38,5±0,49*#	40,8±0,43##
2 фракция, альфа1, г/л	1,71±0,02	1,4±0,02 ****	1,7±0,02#	1,8±0,02##
3 фракция, альфа2, г/л	7,79±0,07	4,6±0,06 ****	6,4±0,08*^##	6,7±0,07##
4 фракция, бета, г/л	14,9±0,13	8,5±0,1 ****	10,6±0,13**#	11,6±0,1***
5 фракция, гамма, г/л	20,02±0,19	18,8±0,2 ****	19,8±0,2	20,7±0,22
А/Г	0,66±0,001	0,68±0,001 ****	0,70±0,00	0,71±0,00

Изох: \*- I гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); #- II гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (#-P<0,05; ##-P<0,01; ###-P<0,001); ^- III гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ -P<0,001).

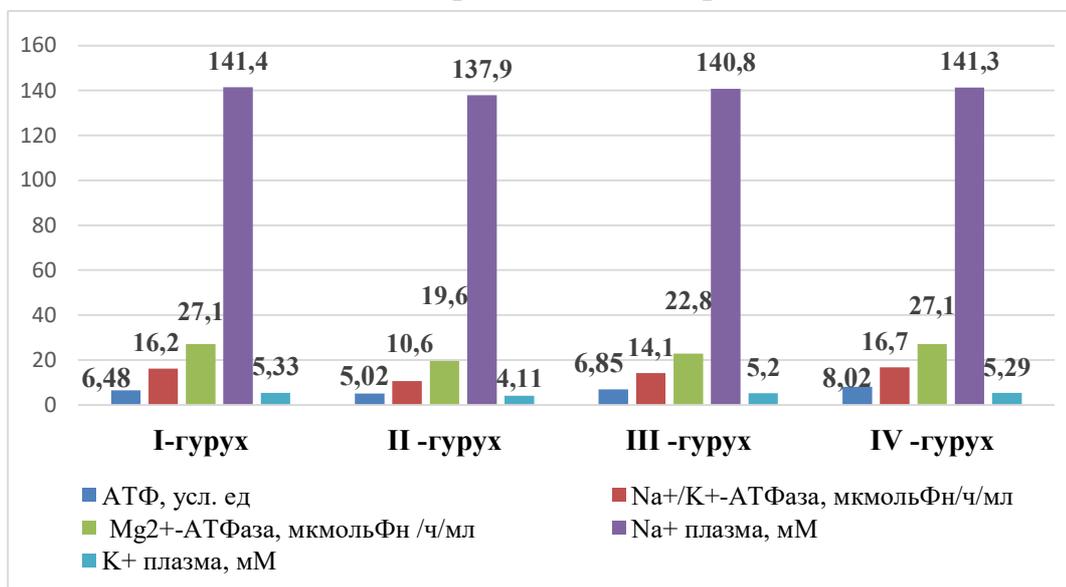
Бундан ташқари, Аминоянтар таркибининг хусусиятлари энергетик статус ҳолатида ҳам ўз аксини топди, унда дастлабки белгиларга нисбатан солиштирилганда унинг кўрсаткичларида III –гуруҳдаги ҳайвонлар орасида даволашгача АТФ концентрациясини 1,36 мартага (p<0,05), Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазалар фаоллигини 1,34 (p<0,05) ва Mg<sup>2+</sup>-АТФазаларни 1,16 мартага (p<0,05), K<sup>+</sup> ионларини плазма концентрациясини 1,3 мартага (p<0,05) ва Na<sup>+</sup> ионларини эса 1,02 мартага (p>0,05) статистик ишончли ортиши қайд этилган бўлса, IV- гуруҳ ҳайвонларида бу кўрсаткичлар 1,6 (p<0,05), 1,6 (p<0,05), 1,4 мартага (p<0,05), 1,3 (p<0,05) ва 1,02 мартага (p>0,05) мос ҳолда ортиши қайд этилди (3-расм).

Янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи ва инфезол 40 препарати киритилгандан кейин азотли, углеводли, липидли алмашувлар ва HIF-1α кўрсаткичлар концентрацияси, шунингдек ферментлар (АЛТ, АСТ, КФК ва ЛДГ) фаоллигини баҳолаш, интакт гуруҳидаги ҳайвонларнинг IV – гуруҳидаги кўрсаткичларга энг кўп яқинлашиш билан уларни мусбат динамикасини аниқлашга имкон берди. Демак, даволашгача ОЭТли ҳайвонлар гуруҳи билан солиштирилганда, III – ва IV – гуруҳларда АЛТ нинг фаоллиги 25,3% (p<0,05) ва 25,7% (p<0,05) га пасайди, АСТ нинг фаоллиги эса мос ҳолда 9,5% (p<0,05) ва 2,3% (p>0,05) юқори бўлди, De Ritis коэффицентини 0,84±0,01 гача пасайиши (III гр, p>0,05) ва 0,82±0,01 (IV гр, p>0,05) кузатилди. Шу билан бир вақтда КФК нинг фаоллиги III – ва IV – гуруҳларда 24,5% (p<0,05) ва 12% (p>0,05), ЛДГ 20% га (p<0,05) ҳамда 11,2% (p>0,05) мос ҳолда ошган кўринишда сақланиб қолди.

Даволашдан кейин III – ва IV – гуруҳда азот алмашинувининг ўртача кўрсаткичлари ичидан мочевина ва креатинин 1,4 (10,75±0,55 ммоль/л дан 7,7±0,28 ммоль/л гача, p<0,05) ва 2,14 (10,75±0,55 ммоль/л дан 5,01±0,19 ммоль/л, p<0,001), шунингдек 1,3 мартага (115,3±4,97 ммоль/л дан 91,0±3,71 ммоль/л, p<0,05) ва 1,72 мартага (115,3±4,97 ммоль/л дан 66,84±2,70 ммоль/л, p<0,01) мос ҳолда пасайди.

III – ва IV – гуруҳларда даволанишгача олинган маълумотлар билан солиштириш бўйича метаболик гомеостазда қон зардобиди глюкоза

концентрациясини 1,5 ( $p<0,05$ ) ва 1,9 мартага ( $p<0,01$ ), триглицеридлар микдорини 2,2 мартага ( $p<0,001$ ) ва 2,5 мартага ( $p<0,001$ ) ва умумий холестеринни 1,4 мартага ( $p<0,01$ ) ва 1,6 мартага мос холда ортиши қайд этилди. Бунда HIF-1 $\alpha$  концентрацияси III – ва IV – гуруҳ ҳайвонларига мос холда даволанишдан кейин 1,23 ( $p<0,05$ ) ва 1,4 ( $p<0,01$ ) га пасайди.



**3-расм. Аминоянтар ва инфезол 40 билан даволанишдан сўнг каламушлардаги энергетик статус кўрсаткичларининг қиёсий динамикаси.**

Даволашгача бўлган худди шундай кўрсаткичлар III – ва IV – гуруҳлар билан солиштирилганда, ЛПО/АОТ тизим кўрсаткичларининг статусда липидларнинг периксли оксидланиш жараёнлари фаоллигини, антиоксидант тизимлар функционал фаоллигини ортиши ҳисобига (умумий антиоксидант статусни 1,3 ( $p<0,05$ ) ва 1,7 марта ( $p<0,01$ ); (МДАпл. нинг плазмали концентрациясини 1,5 ( $p<0,01$ ) ва 1,7 мартага ( $p<0,001$ ); эритроцитар МДАэр. 1,5 ( $p<0,01$ ) ва 1,5 марта ( $p<0,001$ ); диенли кетонларни 1,6 ( $p<0,01$ ) ва 1,7 ( $p<0,001$ ) мартага; диенли конъюгатларни 1,6 ( $p<0,01$ ) ва 1,7 мартага ( $p<0,001$ )) сезиларли пасайиши аниқланди; эритроцитар каталазалар фаоллигини 1,1 ( $p>0,05$ ) ва 1,3 мартага ( $p<0,05$ ), эритроцитар глутатионредуктазалар (ГРэр) 1,1 ( $p>0,05$ ) ва 1,2 марта ( $p>0,05$ ), эритроцитар глутатионпероксидазалар (ГПОэр) 1,5 ( $p<0,001$ ) ва 1,1 марта ( $p<0,001$ ), супероксиддисмутазалар (СОДпл.) 1,1 ( $p>0,05$ ) ва 1,5 марта ( $p<0,01$ ) мос холда) фаоллигини пасайиши кузатилди (3-жадвал).

**3-жадвал.**

**Каламушларда даволанишдан сўнг экспериментал ОЭТда ЛПО/АОТ кўрсаткичларини ўзгариши, (M $\pm$ m)**

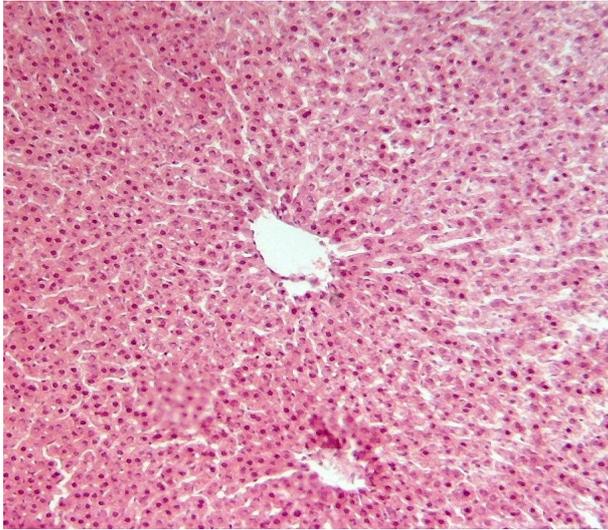
Кўрсаткичлар	I гр-интакт, n=30	II гуруҳ – даволанишсиз ОЭТ	III гуруҳ – ОЭТ+инфезол 40 нинг қиёсий назорати, (n=30)	IV гуруҳ – ОЭТ+Аминоянтар билан бирга асосий, (n=30)

Умумий антиоксидант статус, шартли бирликлар	1,66±0,02	0,9±0,03*	1,2±0,02**	1,5±0,04##
МДА <sub>пл.</sub> , Нм/мл пл.	2,02±0,051	3,25±0,07*	2,1±0,08##	1,9±0,05*###^
МДА <sub>эр.</sub> , Нм/мг Нб	0,62±0,028	1,05±0,04*	0,7±0,03**	0,69±0,04##^
Кетонлар <sub>диенли</sub> , Нисбий бирлик.	0,16±0,009	0,27±0,03*	0,17±0,01***	0,16±0,01*###^
Конъюгатлар <sub>диенли</sub> , Нисбий бирлик	1,12±0,018	1,9 ±0,1*	1,21±0,08***	1,13±0,06*###^
Каталаза эр. Нм/мг Нб х дақиқа	45,6±1,16	35,7±1,4*	39,8±0,85	47,2±0,99##^
ГР <sub>эр.</sub> , МкМ НАДФН2/ дақиқахгНб	2,59±0.09	2,1±0,07*	2,30±0,04	2,49±0,06
ГПО <sub>эр.</sub> усл.ед/ дақиқахмгНб	0,35±0.02	0,28±0,004*	0,19±0,01**	0,26±0,01*##^
СОД <sub>эр.</sub> , Нисбий бирлик/ мг пл	2,19±0,06	1,5±0,05*	1,71±0,03*	2,31±0,09##^

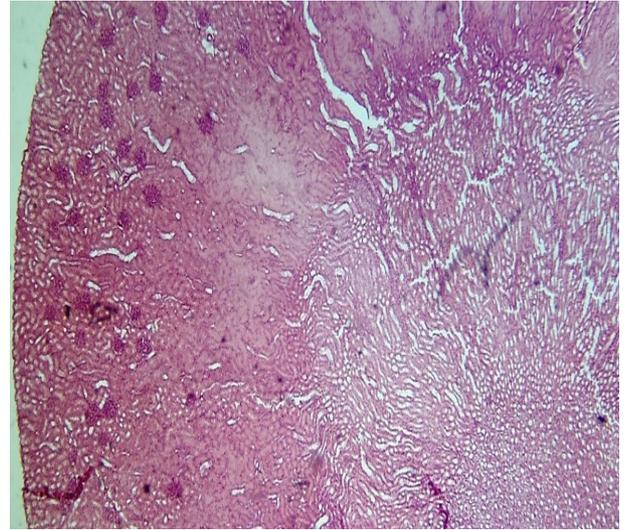
Изох: \*- I гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); #- II гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (#-P<0,05; ##-P<0,01; ###-P<0,001); ^- III гуруҳ кўрсаткичлари билан солиштирилганда ишончли (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001).

Шундай қилиб, келтирилган маълумотлар аминоянтар билан даволангандан сўнг ҳайвонлардаги ижобий ўзгаришларни янада яққол намоён бўлишидан гувоҳлик беради, бу эса аминокислотали инфезол 40 препарати билан қиёсланганда, унинг юқори даражадаги самарадорлигини исботлайди (4 А ва Б-расмлар).

Инфезол 40 препарати билан солиштирилганда аминоянтарнинг янада юқори самарадорлиги янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтарни киритилгандан сўнг жигар ва буйрактўқима хужайраларидаги метаболизмни максимал даражада тикланиши билан тавсифланувчи, морфологик тадқиқот натижалари билан ҳам тасдиқланади (5 А ва Б-расмлар).

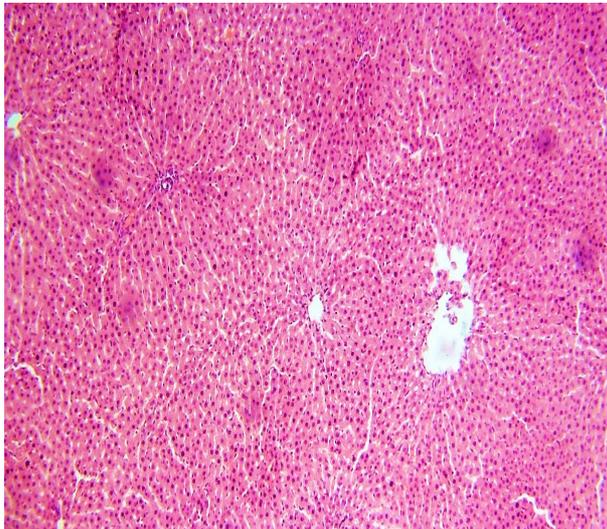


А

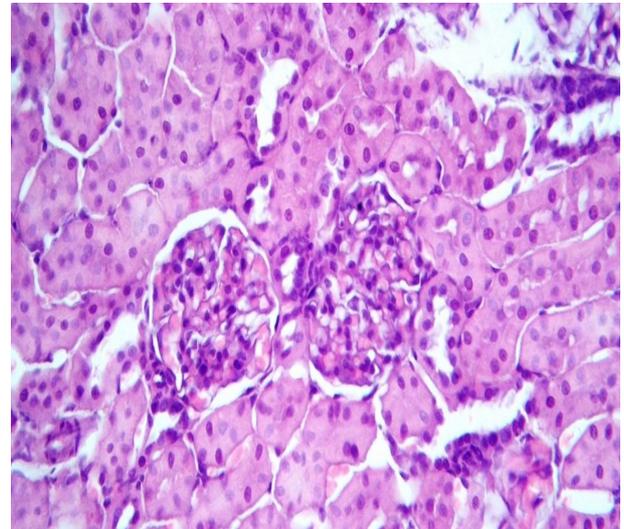


Б

**4-расм. Инфезол 40 киритилишининг 10-кундан сўнг, тажрибанинг 21 кунда ОЭТли каламушларнинг жигари (А) ва буйраклари (Б).**



А



Б

**5-расм. Аминоянттар киритилгандан кейинги 10-кун, тажрибанинг 21-кунда ОЭТли жигар (А) ва буйрак (Б) тўқималари.**

Муҳокамани яқунлаб шундай хулосага келиш мумкинки, Республика гематология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий марказда ишлаб чиқилган янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянттар мақсадга йўналтирилган ва зарур бўлган препарат ҳисобланади, чунки у ўзининг бетакрор таркиби ҳисобига нафақат оксил танқислигини бартараф этишга қаратилган, балки антигипоксик таъсир кўрсатиши ҳисобига энергия хосил қилувчи ҳужайра фаоллигини сезиларли оширилишига олиб келади.

Янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянттарнинг антиоксидант хусусиятларни юқори даражаси унинг таркибига кирувчи маннитол ва сукцинасолнинг синергизм хусусиятлари билан боғлиқ, уларнинг ҳар биридан алоҳида фойдаланишда эса антиоксидант самара камроқ намоён бўлади. сукцинат натрий ва маннитол антиоксидантларини биргаликда қўллаш липидларнинг эркин радикалли периксли

оксидланишини полифункционал ингибитори бўлиб ҳисобланади, у паст зичликдаги липопротеидлар билан ўзаро таъсирланиб, уларнинг эркин радикал оксидланишга чидамлилигини оширади, шунингдек қондаги липидлар пероксидациясини пасайтиради. Препарат Кребс циклидаги оксидланиш жараёнларини пасайиш даражасини сушлаштиради, микроэнергетик бирикмаларни— АТФ, креатинфосфатларда хужайра ичи тўпланишини оширади, ферментларнинг антиоксидант тизимини фаоллаштиради ва ишемияга учраган органларда ЛПО жараёнларини пасайтиради, бош мия, миокард, жигар, буйраклардаги хужайра мембраналарига стабилизацияловчи таъсир кўрсатади; миокард ва жигардаги репаратив жараёнларни стимуллади.

Таркибига кирувчи аминокислоталар: L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-треонин, L-триптофан, L-валин, глицин ҳисобига амтноянтар, оқсил алмашинувини тиклайди. Сукцинат натрий, сорбитол ва маннитолнинг бирга қўлланилиши яққол намоеън бўлган самара беради, у критик вазиятларда қўлланилиши юқори даражадаги самарадорликка эга бўлади.

Шунингдек сорбитолнинг мавжудлиги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчининг фармакодинамикасига сезиларли даражада таъсир кўрсатади. Сорбитолнинг катта қисми (90%) сорбитолдегидрогеназа ферменти таъсири остида жигарда фруктозага айланади. Фруктоз эса ўз навбатида гексокиназа ва фруктокиназа ферментлари таъсирида фруктозо-6-фосфат ва фруктозо-1-фосфатга айланади, у эса гликоген ҳосил қилиш учун субстрат бўлиши ва/ёки энергия ҳосил қилиш билан бирга Кребс циклига тушиши мумкин. 10% сорбитол миоцитлар, миокардиоцитлар, бош мия хужайраларида метаболизмга учрайди. Бунда глюкоза метаболизмдан фарқ қилувчи сорбитол метаболизмнинг фарқ қилувчи ўзига хосликларига алоҳида таъкидлаб ўтиш лозим— у инсулинга боғлиқ бўлмайди, бу эса контринсуляр гормонларни устунлигини амалга оширувчи, стрессли реакциялар билан бирга кузатиладиган, барча критик ҳолатларга хос бўлган нисбий инсулин танқислик шароитида утилизацияни сезиларли даражада енгиллаштиради.

Шундай қилиб, янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи таркибидаги сорбитол энергетик метаболизмни ва сукцинат натрий билан биргаликда организмни энергияга бўлган талабини қондиради.

Қон ўрнини босувчига мос бўлган концентрацияда қўшимча маннитол (маннит) ва сорбитолни қўшилишида антиоксидант ва диуретик фаоллик даражаси 2 мартага ортади, бу ҳолат уларни алоҳида қўлланилганда кузатилмайди. Аниқландики, маннитол ишемияга учраган тўқималарга кислородни етказилишини ошириш қобилиятига эга. Бизлар томонимиздан таклиф этилган янги маҳаллий аминокислотали қон ўрнини босувчи аминоянтар юқори даражали антиоксидантлик хусусияти бизларнинг тадқиқотларимиз жараёнида кузатилганлар, жумладан янги қон ўрнини босувчи аминокислота таркибига кирувчи маннитол ва сукцинолнинг

синергизм хусусиятлари, антиоксидант самараси билан боғлиқ бўлиб, уларни алохида фойдаланганда бу хусусиятлар камроқ намоён бўлади.

## ХУЛОСАЛАР

**«Янги аминокислотали қон ўрнини босувчи воситанинг оксил-энергетик етишмовчиликдаги метаболик гомеостазнинг асосий бўғинларига таъсири»** мавзусида олиб борилган фалсафа доктори диссертацияси (PhD) бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари асосида қуйидаги хулосалар берилди:

1. Оксил-энергия етишмовчилигида метаболик гомеостазда бузилишлар аниқланди, улар эритроид элементлари ва гемоглобин ҳосил бўлиш фаоллигининг пасайиши, қонда HIF-1 $\alpha$  миқдорининг кўпайиши, оксил ва унинг таркибида фракциялари камайиши, шунингдек, транспорт аденозин трифосфатазалар фаоллиги ва ҳужайралардаги K + ва Na + ионларини ташишдаги номутаносиблик, жигар ва буйраклар фаолиятининг бузилиши, эркин радикал оксидланиш жараёнларининг фаоллиги ва антиоксидант тизимнинг ферментатив фаоллигининг пасайиши билан намоён бўлди ва бу жигар ва буйрак тўқималарининг тузилишидаги морфологик, дегенератив ва дисрегенератив ўзгаришлар билан тасдиқланади.

2. Оксил-энергия танқислигида аминокислотлар ва инфезол 40 дан фойдаланиш HIF-1 $\alpha$  гипоксия омилининг юқори даражасини пасайтириш орқали оксил ва энергия алмашинувини, сув-электролитлар гомеостазини, эритропоэзни тиклайди, липидларнинг пероксидланиш жараёнларини самарали пасайтиради, антиоксидант тизим ферментларининг фаоллиги оширади ва аминокислотларнинг антигипоксик фаоллиги инфезол 40 дан устундир.

3. Жигарнинг морфологик тадқиқотлари шуни хулоса қилиш имконини берадики, аминокислотлар инфезол 40 билан солиштирганда кўпроқ даражада жигар асинусининг тузилишини тиклайди, гидропик дистрофия ўчоқларини камайтиради ва гепатоцитларда коллекватив некроз ўчоқларини бутунлай йўқ қилади. Буйракларда, аминокислотларнинг самарали таъсири буйракларнинг проксимал каналчалари бўшлиғида ретикуляр оксил тузилмалари пайдо бўлиши, гидропик дистрофия ва коликватив некроз соҳаларининг камайиши туфайли филтрация ва реабсорбция жараёнларини максимал даражада тиклаш билан тавсифланади.

4. Оксил-энергия танқислигини даволаш самарадорлигини қиёсий ўрганишда янги қон ўрнини босувчи аминокислотларнинг сезиларли антиоксидант, антигипоксик хусусиятларга эга эканлиги, метаболизмни, жигар ва буйраклар ҳужайраларида таркибий ва функционал ўзгаришларни тиклашга қодир эканлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**ТОЛИПОВА ЗИЁДА БОХОДИРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ НОВОГО АМИНОКИСЛОТНОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ  
НА ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ  
БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология**

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

**ТАШКЕНТ-2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.1.PhD/Tib1719.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyo Net» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Каримов Хамид Якубович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Азимова Севара Баходировна</b> Доктор медицинских наук, доцент <b>Алейник Владимир Алексеевич</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Бухарский государственный медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фараби, 2 дом, Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [info@tma.uz](mailto:info@tma.uz)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года).

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

**Д.Ш. Алимухамедов**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Р.Дж.Усманов**  
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Особое внимание и интерес ведущих исследователей мира сосредоточены на проблеме белково-энергетической недостаточности при различных патологических состояниях, которая нередко сменяется высоким процентом летального исхода. Исходя из полученных данных «...в то же время наибольшую актуальность занимает исследование механизмов нарушения основных звеньев метаболического гомеостаза, приводящих к белково-энергетическому дефициту...».<sup>1</sup> В то же время патологическое состояние организма, возникающее в результате белково-энергетической недостаточности, требует немедленного начала направленного лечения. В связи с этим, наиболее перспективным для устранения дисбаланса в системе гомеостаза при белково-энергетической недостаточности является поиск и разработка наиболее эффективных многокомпонентных средств, направленных на защиту их структур от перекисного и свободнорадикального окисления, энергетического и пластического обмена в клетках, восстановление метаболического гомеостаза.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на улучшение оценки влияния нового аминокислотного заменителя крови на основные звенья метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности. В связи с этим, имеют особое значение научные исследования направленные на разработку комплекса мер при экспериментальной белково-энергетической недостаточности оценка состояния белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$ , показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, морфологические изменения в печени и почках при экспериментальной белково-энергетической недостаточности, влияние амиоантара при экспериментальной белково-энергетической недостаточности на состояние показателей белково-энергетического метаболизма, гипоксия-индуцируемый фактор HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, морфологические изменения в печени и почках.

В нашей стране реализуются определенные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе на устранение заболеваний, вызванных различными факторами. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия качества медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной

---

<sup>1</sup> Hengeveld, L. M., Wijnhoven, H. A., Olthof, M. R., Brouwer, I. A., Harris, T. B., Kritchevsky, S. B. (2018). Prospective associations of poor diet quality with long-term incidence of protein-energy malnutrition in community-dwelling older adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(2), 155–164. doi:10.1093/ajcn/nqx020.

медико-санитарной службе...». Исходя из этих задач, целесообразно провести исследования по совершенствованию оценки спектра действия отечественного аминокислотного кровезаменителя на метаболические изменения и эндогенную интоксикацию при экспериментальной белково-энергетической недостаточности.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Узбекистана в 2017-2021 годах», № ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «О повышении качества и объёма медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», № ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 года», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

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

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время в ведущих исследовательских центрах по всему миру проводится ряд экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение патофизиологических механизмов формирования белково-энергетического дефицита (R.H. Prasetyo et al., 2017; G. Sanson et al., 2018; M. A. E. De van der Schueren et al., 2020). Белково-энергетический дефицит, который возникает из-за нарушения функции клеток и внутренних органов всего организма, связан с обострением течения основных заболеваний, резким снижением качества жизни, снижением когнитивных функций, увеличением показателей смертности и риска развития тяжелых осложнений (E. Cereda et al., 2016; M. Crichton et al., 2018; J. Bosch-Bayard et al., 2022). Все это требует немедленного осуществления лечебных мероприятий с применением препаратов, которые быстро и эффективно восстанавливают дефицит белка в организме (R. Rathí et al. 2017; H. Keller, 2020; S. L. Mathewson, 2021). В связи с этим сообщается, что это чрезвычайно важный случай большой проблемы, требующий поиска и разработку наиболее эффективных методов лечения данного патологического состояния.

В Узбекистане проведены клинико-экспериментальные исследования, результаты которых показывают высокую эффективность ряда препаратов, разработанных отечественными учёными на основе сукцината натрия (янтарной кислоты) (Х.Я.Каримов и соавторы, 2018). Кроме того, был разработан ряд биологически активных веществ, которые, как было доказано,

обладают дезинтоксикационной, антиоксидантной, противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей активностью, которые направлены на улучшение нарушенной деятельности органов и клеток (Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. и соавторы., 2017; 2018; 2022 ). Результаты существующего в настоящее время исследования, посвященного изучению патогенетической природы белково-энергетического дефицита, показывают существование механизмов, которые до конца не были раскрыты (А. С., Adejumo et al., 2019; Т. Ahmed et al., 2020). Всё это напрямую требует дополнительных комплексных исследований с целью лучшего понимания нарушений основных звеньев метаболического гомеостаза, повышения эффективности и качества лечебных мероприятий, проводимых пациентам с белково-энергетической недостаточностью (Н.W. Nabeta et al., 2015; J. Wamiti et al., 2017; S. Garg, 2020).

Исходя из вышеизложенного, отсутствие раскрытия вопросов, связанных с высокими показателями смертности и количеством развития агрессивных осложнений среди пациентов с белково-энергетической недостаточностью, указывает на необходимость проведения исследований, в то время как это предполагает не только более глубокое понимание патогенеза тяжелых нарушений, вызванных белково-энергетической недостаточностью, но и необходимость разработки более эффективных способов их лечения и профилактики.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в рамках темы № ПЗ-20170928603 «Разработка новых многофункциональных средств метаболической коррекции гомеостаза в критических случаях различных заболеваний» (2018-2022 гг.).

**Цель исследования** - усовершенствование оценки влияния аминокислотного кровезаменителя на показатели метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности (белковый, энергетический обмен, гипоксия-индуцируемый фактор HIF-1 $\alpha$ , перекисное окисление липидов, антиоксидантная система).

**Задачи исследования:**

оценка особенностей белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и состояния показателей антиоксидантной системы, морфологические изменений печени и почек при белково-энергетическом дефиците в эксперименте;

оценка влияния нового аминокислотного кровезаменителя заменителя аминокислот на показатели белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальном белково-энергетическом

дефиците;

оценка влияния аминоксиланта на морфологические изменения в печени и почках при белково-энергетической недостаточности в эксперименте;

оценка общего действия аминокислотного кровезаменителя аминоксиланта на основе изменений показателей белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, морфологии печени и почек при экспериментальной белково-энергетической недостаточности.

**В качестве объекта исследования** были взяты белые, беспородные крысы, находившиеся в условиях вивария Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ), массой тела 180-220 граммов (n=120).

**В качестве предмета исследования** были получены биологические материалы от экспериментальных животных: венозная кровь (показатели общего анализа крови), сыворотка крови (перекисное окисление липидов и антиоксидантная система, биохимические показатели, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ ), ткани печени и почек.

**Методы исследования.** Для улучшения оценки влияния нового аминокислотного кровезаменителя аминоксиланта на основные звенья метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности использованы экспериментальные, биохимические, морфологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

на основе комплексной оценки основных звеньев метаболического гомеостаза по данным общего анализа крови, белково-энергетического обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, морфологических показателей печени и почек обоснованы патофизиологические механизмы белково-энергетической недостаточности;

обосновано влияние нового аминокислотного кровезаменителя аминоксиланта на состояние показателей белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при экспериментальной белково-энергетической недостаточности;

доказано корректирующее влияние нового аминокислотного кровезаменителя на морфологические изменения структуры ткани печени и почек при экспериментальной белково-энергетической недостаточности;

оценка результатов изменений в морфологии печени и почек, основных показателей гомеостаза при экспериментальной белково-энергетической недостаточности доказала высокую эффективность нового аминокислотного кровезаменителя аминоксиланта и его превосходство по сравнению с действием инфузона 40.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

оценена высокая эффективность нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоксиланта и целесообразность его применения при белково-энергетической недостаточности;

при сравнении коррекции нарушений основных звеньев метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности выявлены преимущества нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоянтара над инфезолом 40;

было показано, что использование нового отечественного аминокислотного кровезаменителя снижает затраты на лечение пациентов с патологиями, сопровождающимися дефицитом белка и энергии, что приводит к быстрому улучшению их здоровья и качества жизни.

**Достоверность результатов исследования** основана на применении в работе теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, выборе достаточного количества материала, современности использованных методов, специфичности совершенствования оценки влияния нового аминокислотного заменителя крови об основных звеньях метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности на основе взаимодополняющих экспериментальных, биохимических, морфологических и статистических методов исследований, сопоставлении полученных данных с международным и отечественным опытом, утверждении заключения и полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что определены патофизиологические механизмы формирования белково-энергетической недостаточности, заключающиеся в изменении основных гематологических показателей, показателей белкового и ПОЛ/АОС, а также морфологической структуры печени и почек, а также доказана высокая эффективность отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоянтара. Показано его преимущество, по сравнению с эффективностью действия инфезол 40, которое объясняется включением в состав кровезаменителя антиоксидантного комплекса с биоэнергетической активностью.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что на основании экспериментальных исследований установлена высокая лечебная эффективность аминоянтара, нового местного аминокислотного заменителя крови, в коррекции выявленного комплекса белково-энергетических нарушений, это, в свою очередь, объясняется тем, что это позволило пациентам с данной патологией улучшить качество жизни и снизить развитие осложнений.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Согласно заключению Координационно-экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 01-4/255-А от 5 мая 2023 года (о внедрении научной новизны в другие учреждения здравоохранения Министерству здравоохранения представлено письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии № 01-4/255-А от 5 мая 2023 года):

обоснование патофизиологических механизмов белково-энергетической недостаточности на основе комплексной оценки состояния основных звеньев метаболического гомеостаза, показателей общего анализа крови, белково-энергетического обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, состоянии морфологических показателей печени и почек внедрена в практику приказом межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (15.10.2021 г.; № 431) и лаборатории кафедры токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института (20.11.2021 г.; № 231). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: стало возможным оценить влияние нового аминокислотного кровезаменителя на основные звенья метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате использования нового аминокислотного кровезаменителя достигается экономия в размере 41 752 сум из-за отсутствия спроса на дорогостоящие зарубежные аналогичные препараты (цена зарубежного препарата инфезола 40 в среднем составляет 234 100 сум, а стоимость нового кровезаменителя аминоянтаря - 216 200 сум), при пребывании в стационаре 10 дней (1 день пребывания в клинике составляет 110 000 сум). Заключение: использование предложенной методики лечения, позволяет сэкономить бюджетные средства на 41 752 сум в сутки в расчете на 1 пациента;

обоснование влияния нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря на состояние показателей белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисное окисление липидов и антиоксидантной системы при экспериментальной белково-энергетической недостаточности, внедрено в практику приказом межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (15.10.2021 г.; № 431) и лаборатории кафедры токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института (20.11.2021 г.; № 231). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: определяется раскрытием высоко эффективного влияния на состояние показателей белково-энергетического обмена, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате эффективного действия предлагаемого нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря достигается экономия в размере 440 миллионов сум за счёт того, что не требуется дорогостоящий зарубежный препарат. Заключение: использование предложенного нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря, позволяет сэкономить бюджетные средства на 1 252 560 сум в месяц в расчете на 1 пациента;

доказанное корректирующее действие нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря на морфологические изменения структуры ткани печени и почек при экспериментальной белково-энергетической

недостаточности внедрено в практику межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (15.10.2021 г.; № 431) и лаборатории кафедры токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института (20.11.2021 г.; № 231). Социальная значимость научной новизны заключается в следующем: корректирующее действие нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара на морфологические изменения в структуре тканей печени и почек при экспериментальной белково-энергетической недостаточности заключается в повышении качества ранней диагностики и эффективного лечения нарушений. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате коррегирующего эффекта, продемонстрированного предлагаемого нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара, за счет сокращения времени пребывания пациентов в стационаре стоимость пребывания в стационаре 1 пациента снизилась до 1 252 560 сум. Заключение: за счёт коррегирующего действия нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара на морфологические изменения в структуре тканей печени и почек при белково-энергетической недостаточности, позволило сэкономить бюджетные средства на 1 252 560 сум в расчете на 1 пациента;

доказательство преимущества высокой эффективности нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара по сравнению с эффективностью инфезола 40 на основе оценки результатов изменений морфологии печени и почек, ключевых показателей гомеостаза при белково-энергетической недостаточности в эксперименте, внедрено в практику межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (15.10.2021 г.; № 431) и лаборатории кафедры токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института (20.11.2021 г.; № 231). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: по результатам оценки изменений морфология печени и почек, основных показателей гомеостаза при белково-энергетической недостаточности в эксперименте, показана высокая эффективность нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара по сравнению с действием инфезола 40. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате высокой эффективности предложенного нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара и его сравнительного эффекта с инфезолом 40 время пребывания пациентов в больнице сократилось на 2 дня, что привело к снижению суммы оплаты за пребывание в больнице на 210 000 сум. Заключение: в результате применения предложенного нового аминокислотного кровезаменителя аминянтара предупреждается переход заболевания в тяжёлые формы и инвалидизация, что позволяет сэкономить бюджетные средства на 1 252 560 сум в расчете на 1 пациента.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том

числе на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано всего 10 научных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составил 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.**

**Во введении** обоснована актуальность и значение, востребованность темы диссертации, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Проблема белково-энергетической недостаточности: общие вопросы, этиопатогенетические механизмы, методы терапевтической коррекции»**, состоящей из трех разделов, представлены опубликованные общие данные о состоянии проблемы белково-энергетической недостаточности, предрасполагающих факторах и патофизиологических механизмах развития, а также представлен анализ современных методов лечения белково-энергетической недостаточности. Выделены вопросы, не нашедшие отражения в научных публикациях. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов как терапии, так и профилактики. Вместе с этим, в заключении выделены нерешенные или требующие углубленного изучения стороны проблемы белково-энергетической недостаточности.

Вторая глава диссертации **«Характеристика экспериментального материала и методы исследования»** посвящена описанию использованного материала, этапов исследования по воспроизведению экспериментальной модели белково-энергетической недостаточности (БЭН), а также методов проведенного исследования. Модель БЭН воспроизведена путем помещения лабораторных крыс на неполноценную, малобелковую диету при сохранении в норме условий их содержания для исключения развития у них острых стрессовых реакций в соответствии с этическим кодексом по проведению исследований на животных (CIOMS, Geneva, 1985).

Все испытуемые животные (n=120) разделены на следующие равные по количеству группы:

Первую (I) испытываемую группу (n=30) составили интактные животные, с полноценным рационом питания, включавший 12% пшеничной муки, 10% сухарей, 6% просо, 36% овсяной крупы, 8% молока, 10 % солевой смеси, 25% рыбной муки и 2,5% кормовых дрожжей. Вторую (II) испытываемую контрольную группу (n=30) составили животные с экспериментальной моделью белково-энергетической недостаточности, которая воспроизводилась путём содержания животных в течение 10 дней на безбелковом рационе питания, который включал 75% крахмала и сахарозы, 15% растительного масла, 1% рыбьего жира, 4% витаминной смеси и 5% солевой смеси. Третью (III) группу контрольного сравнения (n=30) составили животные с экспериментальной моделью белково-энергетической недостаточности, которым после воспроизведения модели на 11-е сутки проводилось внутривентриально введение аминокислотного препарата «Инфезол 40» в дозе 10 мл/кг массы тела в течение 10 суток. В четвёртую (IV) основную группу (n=30) вошли животные с экспериментальной моделью белково-энергетической недостаточности, которым после воспроизведения модели на 11-е сутки эксперимента проводилось внутривентриально введение нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоянтаря (раствор содержит аминокислоты, сукцинат натрия, маннитол, сорбитол и электролиты) в дозе 10 мл/кг массы тела в течение 10 суток.

Все экспериментальные исследования, включавшие лабораторные и морфологические методы производили после воспроизведения модели белково-энергетической недостаточности и через 10 суток после введения указанных препаратов. Декапитация экспериментальных крыс производилась под легким эфирным наркозом, далее производился забор венозной крови для биохимических исследований, извлечение тканей печени и почек животных для морфологических исследований. Экспериментальная часть работы была выполнена в виварии на базе РСНПМЦГ, в рамках плана научно-исследовательского грантового проекта ПЗ-20170928603 «Разработка нового многофункционального средства метаболической коррекции гомеостаза при критических состояниях различных заболеваний» (2018-2020).

У экспериментальных животных (n=120) на 11-е и 21-е сутки эксперимента проведен комплекс лабораторных исследований основных показателей общего анализа крови (HGB, RBC, ретикулоциты, PLT, WBC и СОЭ); биохимического анализа крови, включавшего показатели белкового статуса (общий белок, альбумины фракция I, глобулины: фракция 2,  $\alpha_1$ , фракция 3,  $\alpha_2$ , фракция 4,  $\beta$ , фракция 5,  $\gamma$  и А/Г); ферментно-билирубинового (АЛТ, АСТ, коэффициент De Ritis, КФК, ЛДГ, общий билирубин, прямая и непрямая фракции); азотистого (мочевина и креатинин); углеводно-липидного (глюкоза, триглицериды и холестерин); энергетического обменов (АТФ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза,  $\text{Na}^+$  плазма и  $\text{K}^+$  плазма); гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , показателей системы ПОЛ/АОС (общий антиоксидантный статус, МДАпл.,

МДАэр., кетоны диеновые, конъюгаты диеновые, каталаза эр., ГРэр., ГПОэр., СОДпл., коэффициент К), а также морфологических (структуры тканей печени и почек) исследований).

Лабораторные исследования проведены на гематологическом (Mindray, Китай), биохимическом анализаторе «ВА88А» (Mindray, Китай) и спектрофотометре UNICO 2800 (США) с использованием тестовых систем HUMAN (Германия). Морфологические исследования тканей печени и почек изучались с помощью фотомикроскопом (Novel, Китай).

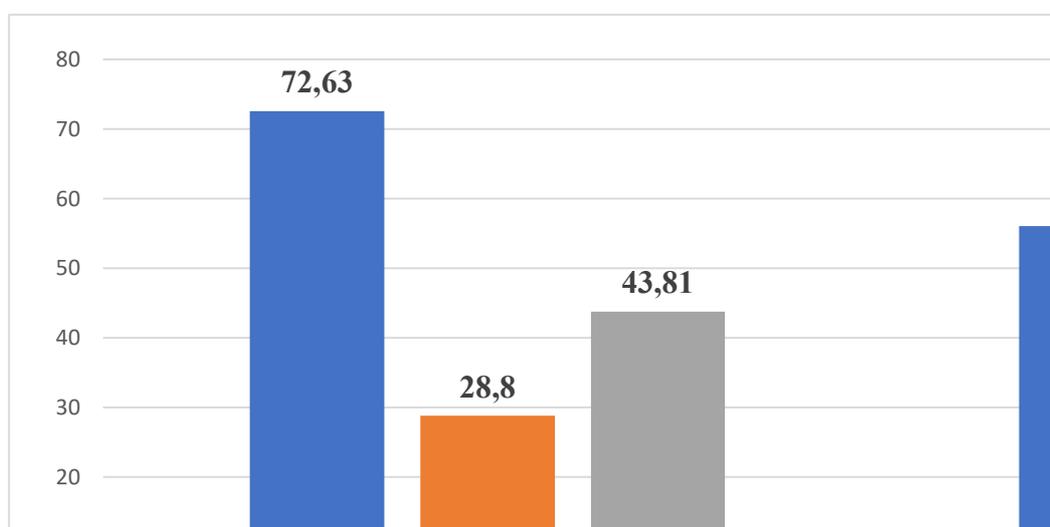
Статистический анализ производился с помощью пакета Microsoft Office Excel-2018.

В третьей главе диссертации **«Особенности лабораторно-морфологических показателей при белково-энергетической недостаточности в экспериментальных условиях»** приведены результаты лабораторных и морфологических исследований у крыс на 11-сутки эксперимента после моделирования БЭН.

Исследования позволили выявить развитие анемии у крыс с БЭН, что было связано с достоверным снижением уровня гемоглобина в 1,24 ( $102,2 \pm 1,3$  г/л;  $p < 0,05$ ) раза, эритроцитов в 1,7 раз ( $2,28 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /л;  $p < 0,01$ ) и ретикулоцитов в 1,6 раз ( $4,12 \pm 0,36$  %;  $p < 0,01$ ) по сравнению с аналогичными в интактной группе. Количество PLT, WBC и СОЭ при БЭН находились в пределах нормальных значений, при этом наблюдались сдвиги в их содержании по отношению к животным I -й группы, не достигавшие статистически значимых различий.

В то же время, обнаружены нарушения и в белковом статусе у крыс с БЭН, среди показателей которого в сравнении с таковыми в интактной группе регистрировалось снижение общего количества белка на 22,8% ( $56,1 \pm 0,7$  г/л против  $72,63 \pm 0,67$  г/л), соответственно за счет уменьшения содержания альбумина на 21% ( $22,7 \pm 0,3$  г/л против  $28,8 \pm 0,27$  г/л) и глобулинов на 23,7% ( $33,42 \pm 0,42$  г/л против  $43,81 \pm 0,41$  г/л). При этом, среди всех глобулиновых фракций наибольшее снижение регистрировалось в отношении концентрации фракции 4 ( $\beta$ ) на 43% ( $8,5 \pm 0,1$  г/л против  $14,9 \pm 0,13$  г/л) и фракции 3 ( $\alpha_2$ ) на 41% ( $4,6 \pm 0,06$  г/л против  $7,79 \pm 0,07$  г/л) (смотрите Рис. 1).

У животных с БЭН развитие энергетической недостаточности подтверждалось изменениями в энергетическом статусе, в котором по сравнению с интактной группой выявлялось статистически достоверное снижение активности транспортных форм аденозинтрифосфатаз ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза и  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза) в 1,5 ( $10,6 \pm 0,1$  мкмольФн/ч/мл против  $16,2 \pm 0,15$  мкмольФн/ч/мл  $p < 0,001$ ) и 1,4 ( $19,6 \pm 0,3$  мкмольФн/ч/мл против  $27,1 \pm 0,3$  мкмольФн/ч/мл  $p < 0,01$ ) раза соответственно. Помимо этого, дисбаланс наблюдался и в транспорте ионов  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , концентрации которых у животных с БЭН в сравнении с интактными в плазме снижались в 1,3 ( $4,11 \pm 0,04$  мМ против  $5,33 \pm 0,12$  мМ) и  $\text{Na}^+$  в 1,03 ( $137,9 \pm 0,9$  против  $141,4 \pm 0,3$  мМ) раза (смотрите Таблицу 1).



**Рис. 1. Сравнительный анализ содержания общего белка и его фракций в группах интактных животных и с БЭН.**

Помимо выше приведенных нарушений в группе животных с БЭН наблюдалось и развитие метаболического дисбаланса с формированием дисфункций печени и почек, что подтверждалось повышением активности сывороточных ферментов: АЛТ в 1,42 раза (с  $18,1 \pm 0,62$  Ед/л до  $25,7 \pm 0,66$  Ед/л;  $p < 0,05$ ), АСТ в 1,54 раза (с  $11,6 \pm 0,38$  Ед/л до  $17,9 \pm 0,5$  Ед/л;  $p < 0,05$ ), КФК почти в 1,4 раза (с  $141,8 \pm 4,08$  Ед/л до  $201,5 \pm 8,7$  Ед/л;  $p < 0,05$ ) и ЛДГ в 1,35 раз (с  $329,2 \pm 9,9$  Ед/л до  $444,6 \pm 10,6$  Ед/л;  $p < 0,05$ ), в обмене азота - повышение мочевины в 2,2 раза (с  $4,90 \pm 0,22$  ммоль/л до  $10,75 \pm 0,55$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и креатинина в 1,66 раз (с  $69,54 \pm 3,46$  ммоль/л до  $115,3 \pm 4,97$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ), углеводов - снижение глюкозы в 2,2 раза (с  $4,61 \pm 0,16$  ммоль/л до  $2,09 \pm 0,11$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ) и липидов - повышение с содержанием триглицеридов в 4,9 раза (с  $0,90 \pm 0,015$  ммоль/л до  $0,22 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,0001$ ) и общего холестерина в 1,9 раз (с  $1,74 \pm 0,03$  ммоль/л до  $0,92 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.**

**Изменения энергетических показателей в эритроцитах при белковом голодании у крыс в эксперименте.**

Показатели	I гр-интактные, n=30	II гр-контрольные, БЭН n=30
АТФ, усл. ед.	$6,48 \pm 0,23$	$5,02 \pm 0,07$ *
Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -АТФаза, мкмольФн /ч/мл	$16,2 \pm 0,15$	$10,6 \pm 0,1$ ****
Mg <sup>2+</sup> -АТФаза, мкмольФн /ч/мл	$27,1 \pm 0,3$	$19,6 \pm 0,3$ **
Na <sup>+</sup> плазма, мМ	$141,4 \pm 0,3$	$137,9 \pm 0,9$ *
K <sup>+</sup> плазма, мМ	$5,33 \pm 0,12$	$4,11 \pm 0,04$ **

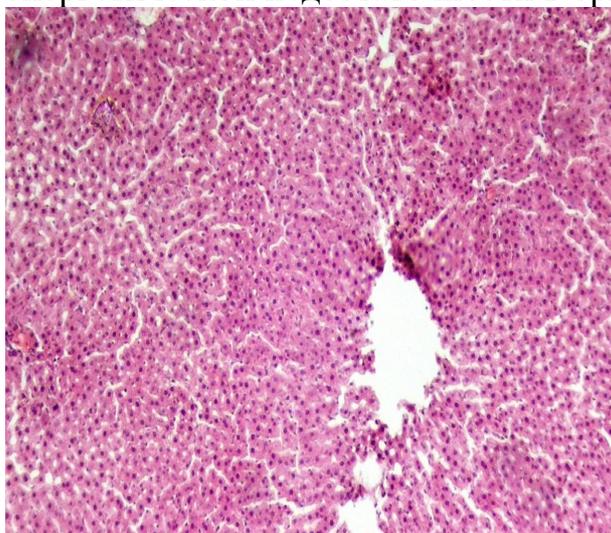
Примечание: Примечание: \*-  $p < 0,05$ ; \*\*- $p < 0,01$ ; \*\*\*-  $p < 0,001$ ; \*\*\*\*-  $p < 0,0001$  достоверно по отношению к интактным животным (I группа).

О развитии при БЭН выраженного гипоксического состояния свидетельствовало статистически достоверное увеличение ИИФ-1 $\alpha$  среди группы животных с БЭН в 1,6 раз (с  $0,07\pm 0,002$  нг/мл до  $0,11\pm 0,004$  нг/мл,  $p < 0,01$ ).

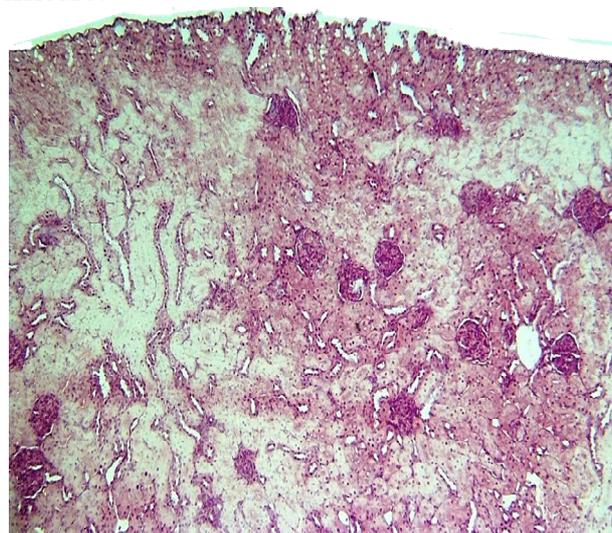
При экспериментальной БЭН обнаружен факт весьма заметной активации процессов перекисного окисления липидов (МДАпл. в 1,6 ( $3,25\pm 0,07$  Нм/мг пл. против  $2,02\pm 0,051$  Нм/мг пл.) и эритроцитарной МДАэр. в 1,7 раза ( $1,05\pm 0,04$  Нм/мг Нб и  $0,62\pm 0,028$  Нм/мг Нб), диеновых кетонов в 1,7 ( $0,27\pm 0,03$  отн. ед. против  $0,16\pm 0,009$  отн. ед.) и диеновых конъюгатов в 1,7 раз ( $1,9\pm 0,10$  отн. ед. против  $1,12\pm 0,018$  отн. ед.)), ассоциировавшей напротив снижением функциональной активности антиоксидантных показателей (общего антиоксидантного статуса в 1,84 раза (с  $1,66\pm 0,02$ , усл. ед. до  $0,9\pm 0,03$  усл. ед.;  $p < 0,001$ ), снижение активности эритроцитарной каталазы в 1,3 раза (с  $45,6\pm 1,16$  Нм/мг Нб х мин до  $35,7\pm 1,41$  Нм/мг Нб х мин,  $p < 0,01$ ), эритроцитарной глутатионредуктазы (ГРэр) в 1,24 раза (с  $2,59\pm 0,09$  МкМ НАДФН<sub>2</sub>/минхгНб до  $2,10\pm 0,07$  МкМ НАДФН<sub>2</sub>/минхгНб,  $p < 0,05$ ), эритроцитарной глутатионпероксидазы (ГПОэр) в 1,2 раза (с  $0,35\pm 0,02$  усл.ед/минхмгНб до  $0,28\pm 0,004$  усл.ед/минхмгНб,  $p < 0,001$ ) и супероксиддисмутазы (СОДпл.) в 1,46 раз (с  $2,19\pm 0,06$  усл.ед/ мг пл до  $1,50\pm 0,05$  усл.ед/ мг пл,  $p < 0,01$ )).

Морфологические исследования структуры печеночной и почечной ткани крыс с БЭН характеризовались картиной необратимости внутриклеточных структур проявляющиеся дистрофическими дисрегенеративными изменениям, возникших в результате нарушения во звеньях гомеостаза (смотрите Рис. 2).

Таким образом, для БЭН характерно развитие нарушений практически во всех биохимических процессах, в итоге приводящие к морфофункциональным нарушениям в тканях и органах. В свою очередь все это требует незамедлительного проведения соответствующих терапевтических мероприятий, направленных на ликвидацию белково-энергетической недостаточности в организме.



А



Б

**Рис. 2. Структурные изменения печени (А) и почек (Б) крыс при БЭН.**

В четвертой главе диссертации «Сравнительный анализ эффективности применения нового отечественного аминокислотного кровезаменителя при экспериментальной белково-энергетической недостаточности» освещены результаты сравнительной оценки эффективности препарата «Инфезол – 40» и разработанного в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Гематологии нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоянтара, преимущественной стороной которого является наличие в его составе сукцината (янтарной кислоты), обладающей способностью антигипоксического действия за счет повышения энергопродуцирующей клеточной активности. Оба препарата вводили животным в III -й и IV – й группы в течение 10 дней в дозах 10 мл/кг массы тела животных.

Оценивая динамику основных показателей периферической крови, положительная их динамика обнаружена в обеих группах животных (в III-й и IV-й). Однако, необходимо подчеркнуть, что наибольшее приближение значений гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов к аналогичным в интактной группе замечена после применения аминоянтара. Так, если после применения препарата инфезола 40 уровни гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов по сравнению с аналогичными в интактной группе оставались ниже на 7% ( $p>0,05$ ); 25,2% ( $p<0,05$ ) и 18,2% ( $p<0,05$ ), то после применения аминоянтара эти показатели достигали цифр оказавшихся ниже от таковых в интактной группе лишь на 2,1% ( $p>0,05$ ), 2,7% ( $p>0,05$ ) и 3,4% ( $p>0,05$ ) соответственно.

Подобная динамика регистрировалась и в белковом статусе, в котором особо выраженная положительная динамика за счет наибольшего прироста концентрации общего белка, его альбуминовой и глобулиновой фракции наблюдалась после применения аминоянтара. Об этом свидетельствует сохранность дефицита этих показателей по отношению к подобным в интактной группе равных в III – й группе - 9,9% ( $p>0,05$ ), 6,2% ( $p>0,05$ ) и 2,2% ( $p>0,05$ ), а в IV – й группе - 3,7% ( $p>0,05$ ), 1,4% ( $p>0,05$ ) и 6,9% ( $p>0,05$ ) соответственно (смотрите Таблицу 2).

**Таблица 2.**

**Характеристика показателей фракции белков в плазме крови у крыс интактной и контрольной с БЭН групп, ( $M\pm m$ )**

Показатели	I группа - интактная, n=30	II группа - контрольные животные с БЭН, n=30	III группа - БЭН+Инфезол 40, (n=30)	IV группа - БЭН + аминоянтар, (n=30)
Общий белок, г/л	72,63±0,67	56,1±0,7 *	65,5±0,83 <sup>#</sup>	70,0±0,74 <sup>##</sup>
Альбумины фракция I, г/л	28,8±0,27	22,7±0,3 *	27,02±0,34 <sup>#</sup>	29,2±0,3 <sup>##</sup>

Глобулины:	43,81±0,41	33,42±0,42 *	38,5±0,49*#	40,8±0,43##
Фракция 2, альфа1, г/л	1,71±0,02	1,4±0,02 ****	1,7±0,02#	1,8±0,02##
Фракция 3, альфа2, г/л	7,79±0,07	4,6±0,06 ****	6,4±0,08*^##	6,7±0,07##
Фракция 4, бета, г/л	14,9±0,13	8,5±0,1 ****	10,6±0,13**#	11,6±0,1###
Фракция 5, гамма, г/л	20,02±0,19	18,8±0,2 ****	19,8±0,2	20,7±0,22
А/Г	0,66±0,001	0,68±0,001 ****	0,70±0,00	0,71±0,00

Примечание: Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями I группы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); #- достоверно по сравнению с показателями II группы (#-P<0,05; ##-P<0,01; ###-P<0,001); ^- достоверно по сравнению с показателями III группы (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001).

Кроме того, наличие в составе Аминоянтара отражалось и на состоянии энергетического статуса, в котором по сравнению с исходными значениями его показателей до лечения среди животных III -й группы регистрировалась статистически достоверное увеличение концентрации АТФ в 1,36 раз (p<0,05), активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в 1,34 (p<0,05) и Mg<sup>2+</sup>-АТФазы в 1,16 раз (p<0,05), плазменных концентраций ионов K<sup>+</sup> в 1,3 (p<0,05) и Na<sup>+</sup> в 1,02 раза (p>0,05), тогда как в IV-й группе животных эти показатели увеличивались в 1,6 (p<0,05), 1,6 (p<0,05), 1,4 раза (p<0,05), 1,3 (p<0,05) и 1,02 раза (p>0,05) соответственно (смотрите Рис. 3).

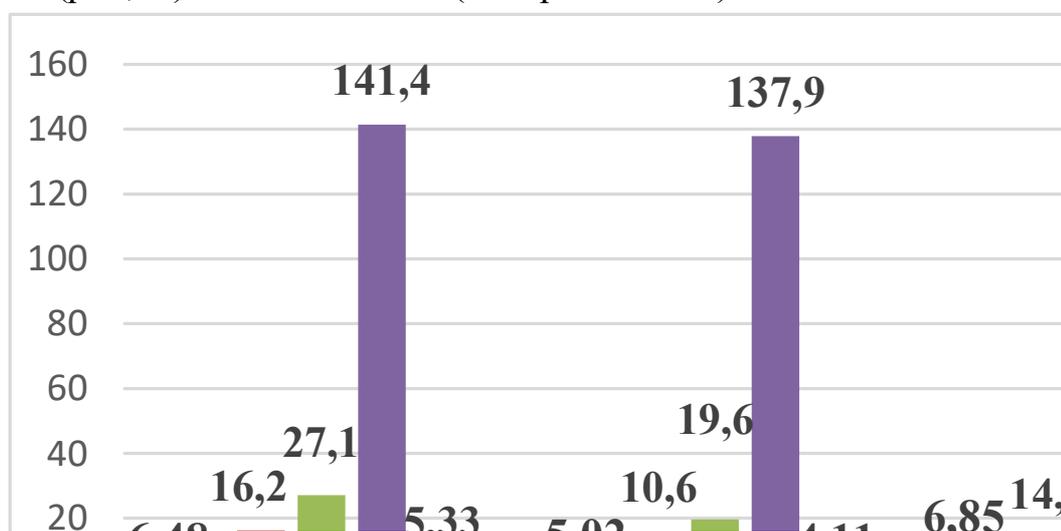


Рис. 3. Сравнительная динамика показателей энергетического статуса у крыс с БЭН после лечения инфезолом 40 и аминоксантином.

При оценке активности ферментов (АЛТ, АСТ, КФК и ЛДГ), а также показателей азотистого, углеводного, липидного обменов и концентрации HIF-1 $\alpha$  после введения препарата инфезол 40 и нового отечественного аминокислотного кровезаменителя позволил обнаружить положительную их динамику с наибольшим приближением к аналогичным в интактной группе в IV – й группе животного. Так, по сравнению с группой животных с БЭН до лечения в III – й и IV – й группах активность АЛТ снижалась на 25,3%

( $p < 0,05$ ) и 25,7% ( $p < 0,05$ ), а активность АСТ оказалась выше на 9,5% ( $p < 0,05$ ) и 2,3% ( $p > 0,05$ ) соответственно, при снижении коэффициента De Ritis до  $0,84 \pm 0,01$  (III гр,  $p > 0,05$ ) и  $0,82 \pm 0,01$  (IV гр,  $p > 0,05$ ) соответственно. В то же время активность КФК сохранялась повышенной в III – й и IV – й группах на 24,5% ( $p < 0,05$ ) и 12% ( $p > 0,05$ ), а ЛДГ на 20% ( $p < 0,05$ ) и 11,2% ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Среди показателей азотистого обмена после лечения в III – й и IV – й группах концентрация мочевины и креатинина, снижались в 1,4 (с  $10,75 \pm 0,55$  ммоль/л до  $7,7 \pm 0,28$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и 2,14 ( $10,75 \pm 0,55$  ммоль/л до  $5,01 \pm 0,19$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), а также в 1,3 раза (со  $115,3 \pm 4,97$  ммоль/л до  $91,0 \pm 3,71$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и 1,72 раза ( $115,3 \pm 4,97$  ммоль/л до  $66,84 \pm 2,70$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ) соответственно.

В метаболическом гомеостазе по сравнению с исходными данными до лечения в III – й и IV – й группах регистрировалось повышением в сыворотке крови концентрации глюкозы в 1,5 ( $p < 0,05$ ) и 1,9 раз ( $p < 0,01$ ), содержания триглицеридов в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) и 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) и общего холестерина в 1,4 раз () и 1,6 раз ( $p < 0,01$ ) соответственно. При этом, концентрация HIF-1 $\alpha$  после лечения снижалась в 1,23 ( $p < 0,05$ ) и 1,4 ( $p < 0,01$ ) раза соответственно в III – й и IV - й группах животных.

В статусе показателей системы ПОЛ/АОС, в III – й и IV – й группах животных в сравнении с аналогичными до лечения выявлено значительное снижение активности процессов перекисного окисления липидов (снижении концентраций плазменной МДАпл. в 1,5 ( $p < 0,01$ ) и 1,7 раза ( $p < 0,001$ ); эритроцитарной МДАэр. в 1,5 ( $p < 0,01$ ) и 1,5 раза ( $p < 0,001$ ); диеновых кетонов в 1,6 ( $p < 0,01$ ) и 1,7 ( $p < 0,001$ ) раза; диеновых конъюгатов в 1,6 ( $p < 0,01$ ) и 1,7 раза ( $p < 0,001$ )), за счет повышения функциональной активности антиоксидантной системы (увеличение общего антиоксидантного статуса в 1,3 ( $p < 0,05$ ) и 1,7 раз ( $p < 0,01$ ); повышение активности эритроцитарной каталазы в 1,1 ( $p > 0,05$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), эритроцитарной глутатионредуктазы (ГРэр) в 1,1 ( $p > 0,05$ ) и 1,2 раза ( $p > 0,05$ ), эритроцитарной глутатионпероксидазы (ГПОэр) в 1,5 ( $p < 0,001$ ) и 1,1 раза ( $p < 0,001$ ), супероксиддисмутазы (СОДпл.) в 1,1 ( $p > 0,05$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно) (смотрите Таблицу 3).

**Таблица 3.**

**Изменения показателей ПОЛ/АОС при экспериментальной БЭН и после лечения у крыс, ( $M \pm m$ )**

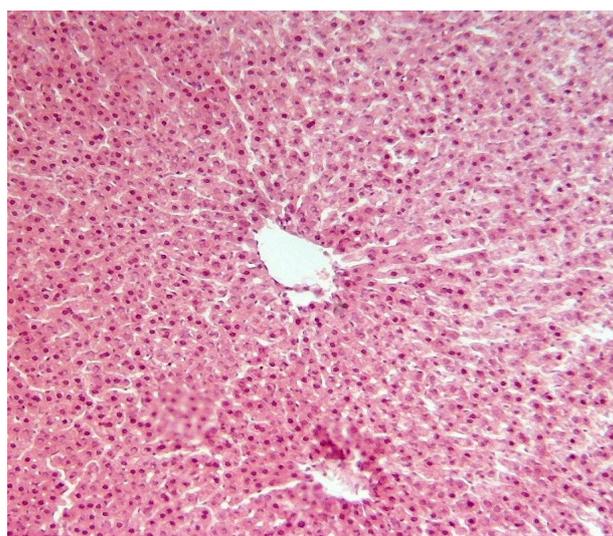
Показатели	I гр-интактные, n=30	II группа – БЭН без лечения	III группа - контрольного сравнения с БЭН +Инфезол 40, (n=30)	IV группа - основная с БЭН +Аминоянтар, (n=30)
Общий антиоксидантный статус, усл.ед.	$1,66 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,03^*$	$1,2 \pm 0,02^{*#}$	$1,5 \pm 0,04^{##}$
МДА <sub>пл.</sub> , Нм/мл пл.	$2,02 \pm 0,051$	$3,25 \pm 0,07^*$	$2,1 \pm 0,08^{##}$	$1,9 \pm 0,05^{*###^}$

МДА <sub>эр.</sub> , Нм/мг Нб	0,62±0,028	1,05±0,04*	0,7±0,03*#	0,69±0,04 <sup>##^</sup>
Кетоны <sub>диеновые</sub> , отн.ед.	0,16±0,009	0,27±0,03*	0,17±0,01**##	0,16±0,01**### <sup>^</sup>
Конъюгаты <sub>диеновые</sub> , отн.ед.	1,12±0,018	1,9 ±0,1*	1,21±0,08**##	1,13±0,06*### <sup>^</sup>
Каталаза эр. Нм/мг Нб х мин	45,6±1,16	35,7±1,4*	39,8±0,85	47,2±0,99 <sup>^</sup>
ГР <sub>эр.</sub> , МкМ НАДФН2/ минхгНб	2,59±0.09	2,1±0,07*	2,30±0,04	2,49±0,06
ГПО <sub>эр.</sub> усл.ед/ минхмгНб	0,35±0.02	0,28±0,004*	0,19±0,01**#	0,26±0,01*## <sup>^</sup>
СОД <sub>эр.</sub> , усл.ед/ мг пл	2,19±0,06	1,5±0,05*	1,71±0,03*	2,31±0,09 <sup>##^</sup>

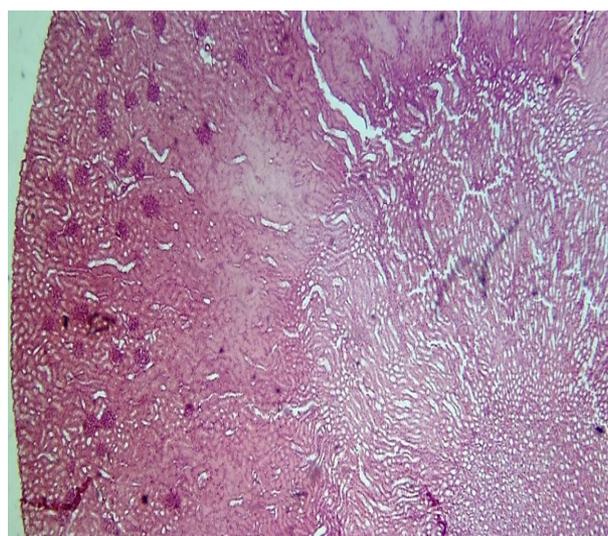
Примечание: \*- достоверно по сравнению с показателями I группы (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\*-P<0,001); #- достоверно по сравнению с показателями II группы (#-P<0,05; ##-P<0,01; ###-P<0,001); ^- достоверно по сравнению с показателями III группы (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о наиболее выраженных положительных изменениях у животных после лечения аминокислотным препаратом инфезолом 40 (смотрите Рис. 4 А и Б).

Более высокая эффективность аминокислотного препарата инфезол 40 подтверждается и результатами морфологического исследования, характеризовавшиеся максимальным восстановлением метаболизма клеток тканей печени и почек после введения нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминокислотного препарата инфезол 40 (смотрите Рис. 5 А и Б).

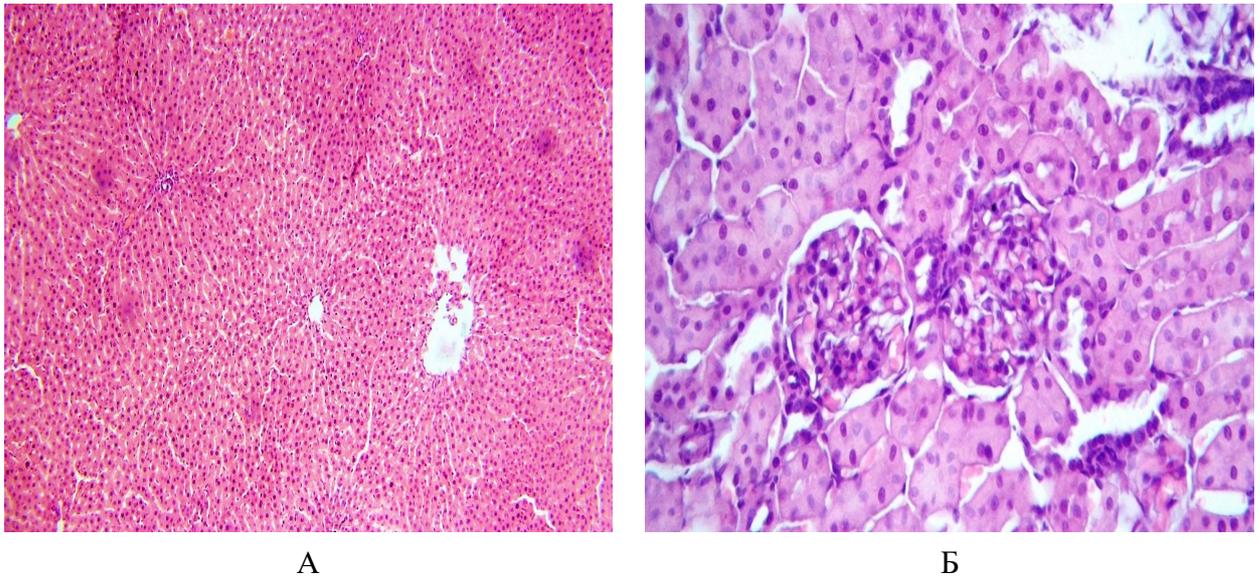


А



Б

Рис. 4. Ткань печени (А) и почек (Б) крыс с БЭН на 21-й день эксперимента, после 10-ти дневного введения Инфезола 40.



**Рис. 5. Ткань печени (А) и почек (Б) крыс с БЭН на 21-й день эксперимента, после 10-ти дневного введения аминоянтара.**

Завершая обсуждение, можно заключить, что применение нового отечественного аминокислотного кровезаменителя аминоянтара разработанного в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Гематологии, является целесообразным и необходимым, т.к. данный препарат за счет своего оригинального состава обладает наиболее высоким положительным действием, направленным не только на устранение белковой недостаточности, но и оказывая антигипоксическое действие приводит к существенному повышению энергопродуцирующей клеточной активности.

Высокая степень антиоксидантных свойств, нового аминокислотного кровезаменителя аминоянтара, обусловлена синергизмом свойств маннитола и сукцинасола, входящих в его состав, антиоксидантный эффект от применения которых по отдельности менее выражен. Сочетание антиоксидантов сукцината натрия и маннитола, является полифункциональным ингибитором свободнорадикального перекисного окисления липидов, взаимодействует с липопротеидами низкой плотности, повышая их резистентность к свободнорадикальному окислению, а также ингибирует пероксидацию липидов крови. Препарат снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, увеличивает внутриклеточное накопление макроэргических соединений — АТФ, креатинфосфата, активирует антиоксидантную систему ферментов и ингибирует процесс ПОЛ в ишемизированных органах, оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток головного мозга, миокарда, печени, почек; стимулирует репаративные процессы в миокарде и печени.

Аминоянтар восстанавливает белковый обмен, за счёт входящих в состав аминокислот: L-аланин, L-аргинин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-треонин, L-триптофан, L-валин,

глицин. Сочетание сукцината натрия, сорбитола и маннитола дает выраженный эффект, который определяет эффективность его применения при критических состояниях.

Наличие сорбитола также существенным образом влияет на фармакодинамику нового аминокислотного кровезаменителя. Большая часть (90%) сорбитола метаболизируется в печени под влиянием фермента сорбитолдегидрогеназы во фруктозу. Фруктоза, в свою очередь, под влиянием ферментов гексокиназы и фруктокиназы метаболизируется до фруктозо-6-фосфата и фруктозо-1-фосфата, которые являются субстратами для образования гликогена и/или поступают в цикл Кребса с образованием энергии. 10 % сорбитола метаболизируется в миоцитах, миокардиоцитах, клетках головного мозга. При этом следует отметить очень важную отличительную особенность метаболизма сорбитола от метаболизма глюкозы – он не зависит от инсулина, что значительно облегчает утилизацию в условиях относительной инсулиновой недостаточности, свойственной всем критическим состояниям, сопровождающимся стрессовой реакцией, реализующейся доминированием контринсулярных гормонов.

Таким образом, сорбитол в составе нового аминокислотного кровезаменителя, обеспечивает энергетический метаболизм и в сочетании с сукцинатом натрия – энергетические потребности организма.

При включении в кровезаменитель дополнительно маннитола (маннита) и сорбитола в соответствующей концентрации, степень антиоксидантной и диуретической активности увеличивается в 2 раза, что не наблюдается при их применении по отдельности. Установлено, что маннитол способствует увеличению доставки кислорода к ишемизированным тканям. Высокая степень антиоксидантных свойств, предлагаемого нами нового аминокислотного кровезаменителя, обусловлена наблюдаемым в ходе проведенных нами исследований в том числе и синергизмом свойств маннитола и сукциносола, входящих в состав нового аминокислотного кровезаменителя, антиоксидантный эффект от применения которых по отдельности менее выражен.

## ВЫВОДЫ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему **«Влияние нового аминокислотного кровезаменителя на основные звенья метаболического гомеостаза при белково-энергетической недостаточности»** сформулированы следующие выводы:

1. При белково-энергетической недостаточности обнаружены нарушения метаболического гомеостаза, проявляющиеся снижением активности эритроидных элементов и образования гемоглобина, увеличением количества HIF-1 $\alpha$  в крови, снижением белка и его фракций, а также транспорт проявлялся дисбалансом активности аденозинтрифосфатаз и транспорта ионов K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> в клетках, нарушением функции печени и почек,

снижением активности процессов свободнорадикального окисления и ферментативной активности антиоксидантной системы, и это подтверждается морфологическими, дегенеративными и дисрегенеративными изменениями в структуре тканей печени и почек.

2. Применение аминоянтара и инфезола 40 при белково-энергетическом дефиците за счет снижения высоких уровней фактора гипоксии HIF-1 $\alpha$  восстанавливает белковый и энергетический обмен, водно-электролитный гомеостаз, эритропоэз, эффективно снижает процессы перекисного окисления липидов, повышает активность ферментов антиоксидантной системы, а антигипоксическая активность аминоянтара превосходит таковую у инфезола 40.

3. Морфологические исследования печени позволяют сделать вывод, что аминоянтарь восстанавливает структуру печёночной оболочки в большей степени по сравнению с инфезолом 40, уменьшает очаги гидропической дистрофии и полностью устраняет очаги колликвативного некроза в гепатоцитах. В почках эффективное действие аминоянтара характеризуется образованием ретикулярных белковых структур в полости проксимальных протоков почек, максимальным восстановлением процессов фильтрации и реабсорбции за счёт уменьшения участков гидропической дистрофии и колликвативного некроза.

4. При сравнительном исследовании эффективности лечения белково-энергетической недостаточности было установлено, что новый кровезаменитель аминоянтарь, обладает значительными антиоксидантными, антигипоксическими свойствами, способными восстанавливать обмен веществ, структурные и функциональные изменения в клетках печени и почек.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03  
FOR THE AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF HEMATOLOGY**

**TOLIPOVA ZIYODA BOKHODIROVNA**

**INFLUENCE OF A NEW AMINO ACID BLOOD SUBSTITUTE ON THE  
MAIN PARTS OF METABOLIC HOMEOSTASIS IN PROTEIN AND  
ENERGY DEFICIENCY**

**14.00.16 – Normal and pathological physiology**

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
THESIS IN MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT-2023**

**The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.1.PhD/Tib1719.**

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Hematology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the Information and Educational Portal "Ziyo Net" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific adviser:**

**Karimov Khamid Yakubovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Azimova Sevara Baxodirovna**  
doctor of medical sciences, associate professor

**Aleynik Vladimir Alekseyevich**  
doctor of medical sciences, professor

**Lead organization:**

**Bukhara State medical institute**

The dissertation will be defended on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2023 at \_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/12.30.2019.Tib30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi st., 2. Tel./Fax : (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru) ).

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Farabi st., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The abstract of the dissertation was sent to " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2023  
(registry of the distribution protocol No. \_\_\_\_ dated " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2023).

**G.I. Shaykhova**

Chairman of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.Sh. Alimukhamedov**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**R.Dj. Usmanov**

Chairman of a one-time scientific seminar at the Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation (PhD))

**Purpose of the study** is study of the effect of the amino acid blood substitute aminosuccinic on indicators of metabolic homeostasis in protein-energy deficiency (protein, energy metabolism, hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , lipid peroxidation, antioxidant system).

**Object of study** was white outbred rats appeared (n=120), weighing 180-220 g, who were in the conditions of the vivarium of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology (RSNPMCG).

**Scientific novelty of the research** is as follows:

based on a comprehensive assessment of the main links of metabolic homeostasis according to the general blood test, protein-energy metabolism, lipid peroxidation and antioxidant system, morphological parameters of the liver and kidneys, the pathophysiological mechanisms of protein-energy deficiency are substantiated;

substantiated the influence of the new amino acid blood substitute aminosuccinic on the state of indicators of protein-energy metabolism, hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , lipid peroxidation and antioxidant system in experimental protein-energy deficiency;

the corrective effect of a new amino acid blood substitute on morphological changes in the structure of liver and kidney tissue in experimental protein-energy deficiency has been proven;

evaluation of the results of changes in the morphology of the liver and kidneys, the main indicators of homeostasis in experimental protein-energy deficiency proved the high efficiency of the new amino acid blood substitute amino-succinic and its superiority compared to the action of infusol 40.

**Implementation of the research results.** According to the conclusion of the coordination and expert council of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center for Hematology No. 01-4/255 dated May 5, 2023 (a letter from Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology No. 01-4/255 dated May 5, 2023 was sent to the Ministry of Health on the implementation of scientific results in other healthcare institutions):

substantiation of the pathophysiological mechanisms of protein-energy deficiency based on a comprehensive assessment of the state of the main links of metabolic homeostasis, indicators of a general blood test, protein-energy metabolism, lipid peroxidation and antioxidant system, the state of morphological parameters of the liver and kidneys was introduced into practice by order of the interuniversity research laboratory of the Tashkent Medical Academy (15.10.2021; No. 431) and laboratory of the Department of Toxicological Chemistry of the Tashkent Pharmaceutical Institute (20.11.2021; No. 231). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: it became possible to evaluate the effect of a new amino acid blood substitute on the main links of metabolic homeostasis in protein-energy deficiency. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the use of a new amino acid blood substitute, a saving of 41,752 UZS is achieved due to the lack of demand for expensive foreign similar

drugs (the price of a foreign drug infezol 40 is on average 234,100 UZS, and the cost of a new amino-amber blood substitute is - 216,200 UZS), with a stay in the hospital for 10 days (1 day of stay in the clinic is 110,000 UZS). Conclusion: the use of the proposed method of treatment allows you to save budget funds by 41,752 UZS per day per 1 patient;

substantiation of the influence of the new amino acid blood substitute aminosuccinic on the state of indicators of protein-energy metabolism, hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , lipid peroxidation and antioxidant system in experimental protein-energy deficiency, put into practice by order of the interuniversity research laboratory of the Tashkent Medical Academy (15.10.2021; No. 431) and laboratory of the Department of Toxicological Chemistry of the Tashkent Pharmaceutical Institute (20.11.2021; No. 231). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: it is determined by the disclosure of a highly effective effect on the state of indicators of protein-energy metabolism, hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$ , lipid peroxidation and the antioxidant system of the new amino acid blood substitute amino succinic. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the effective action of the proposed new amino acid blood substitute amino succinic, savings of 440 million UZS are achieved due to the fact that an expensive foreign drug is not required. Conclusion: the use of the proposed new amino acid blood substitute aminoyantar allows saving budgetary funds by 1,252,560 UZS per month per 1 patient;

the proven corrective effect of the new amino acid blood substitute amyantar on morphological changes in the structure of the liver and kidney tissue in experimental protein-energy deficiencies was introduced into the practice of the interuniversity research laboratory of the Tashkent Medical Academy (15.10.2021; No. 431) and laboratory of the Department of Toxicological Chemistry of the Tashkent Pharmaceutical Institute (20.11.2021; No. 231). The social significance of the scientific novelty is as follows: the corrective effect of the new amino acid blood substitute amber on morphological changes in the structure of liver and kidney tissues in experimental protein-energy deficiency is to improve the quality of early diagnosis and effective treatment of disorders. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the corrective effect demonstrated by the proposed new amino acid blood substitute aminosuccinic, by reducing the time of patients' stay in the hospital, the cost of staying in the hospital for 1 patient decreased to 1,252,560 UZS. Conclusion: due to the corrective action of the new amino acid blood substitute amino-succinic on morphological changes in the structure of liver and kidney tissues in case of protein-energy deficiency, it allowed to save budget funds by 1,252,560 UZS per 1 patient;

evidence of the advantage of the high efficiency of the new amino acid blood substitute aminosuccinic compared to the effectiveness of infezol 40 based on an assessment of the results of changes in the morphology of the liver and kidneys, key indicators of homeostasis in protein-energy deficiencies in the experiment, introduced into the practice of the interuniversity research laboratory of the Tashkent Medical Academy (15.10.2021; No. 431) and laboratory of the Department of Toxicological Chemistry of the Tashkent Pharmaceutical Institute

(20.11.2021; No. 231). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: according to the results of assessing changes in the morphology of the liver and kidneys, the main indicators of homeostasis in protein-energy deficiency, the experiment showed the high efficiency of the new amino acid blood substitute aminosuccinic compared to the action of infezol 40. The economic efficiency of scientific novelty is as follows: as a result of the high efficiency of the proposed new amino acid blood substitute amino succinic and its comparative effect with infezol 40, the time of patients' stay in the hospital was reduced by 2 days, which led to a decrease in the amount of payment for hospital stay by 210,000 UZS. Conclusion: as a result of the use of the proposed new amino acid blood substitute aminoyantar, the transition of the disease to severe forms and disability is prevented, which allows saving budget funds by 1,252,560 UZS per 1 patient.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I қисм (I часть; I part)**

1. L.I.Shevchenko, H.Y.Karimov, Z.B.Tolipova, T.R.Alimov, O.V.Lubencova. Study of efficiency of application of a new infusion drug containing amino acid in experimental protein deprivation // Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition . - VOLUME 16 ISSUE 10 . - С. 340-348 (SCOPUS).

2. Толипова З.Б., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Нигматова М.С. Влияние нового аминокислотного кровезаменителя на морфологические изменения печени при белковом голодании // Журнал теоретической и клинической медицины. - 5/2021. - С.43-46 (14.00.00; №4).

3. Tolipova Z.B., Karimov Kh.Ya., Shevchenko L.I. The Physiological Effect of a New Artificial Blood on the Protein Fractions, Energy Status and the HIF-1 $\alpha$  Content During Protein Starvation // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2022, 12(1). – P. 1-5 (14.00.00; №2).

4. Толипова З.Б., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. Эффективность действия нового аминокислотного кровезаменителя при белково-энергетической недостаточности // Журнал теоретической и клинической медицины. - 5/2022. - С.144-147 (14.00.00; №4).

5. Толипова З.Б., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. Эффективность действия нового аминокислотного кровезаменителя на параметры гемограммы и hif-1 $\alpha$  при экспериментальном белковом голодании // Журнал теоретической и клинической медицины . - 1/2023. - С.113-115 (14.00.00; №4).

**II қисм (II часть; II part)**

6. Толипова З.Б., Шевченко Л.И., Сайфутдинова З.А. Влияние нового кровезаменителя на состояние показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при белковом голодании в экспериментальных условиях // Materialy xvi mezinarodni vedecko – prakticka konference modern vymozenosti vedy 22 - 30 ledna 2020 r. - Volume 11. – Praha. - С.49-52.

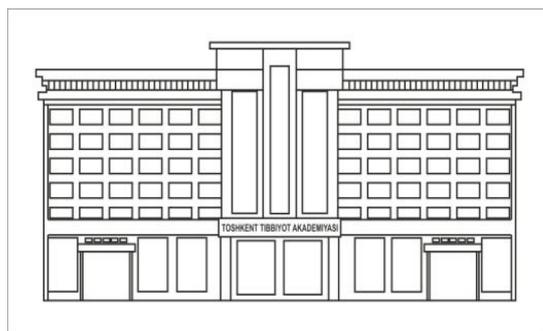
7. Толипова З.Б. Морфологические изменения печени при применении нового аминокислотного кровезаменителя в экспериментальном белковом голодании // International journal of conference series on education and social sciences.(Online) November, December 2021. - Bursa Bursa, Turkey. - С.112-113.

8. Толипова З.Б. Влияние нового отечественного инфузионного препарата содержащего аминокислоты на биохимические показатели крови при экспериментальном белковом голодании // Комплексний підхід до модернізації науки: методи, моделі та мультидисциплінарність 19 листопада 2021 рік м. - Вінниця, Україна. - 3 том. - С.90-92.

9. Толипова З.Б. Морфологические изменения почек при экспериментальном белковом голодании и после лечения новым аминокислотным кровезаменителем. Янги Ўзбекистон: инновация, фан ва таълим. 18-қисм. - 2023. - С.16-17.

10. Толипова З.Б. Изменения параметры гемограммы при экспериментальном белковом голодании и после лечение новым аминокислотным кровезаменителем. Янги Ўзбекистон: инновация, фан ва таълим. 18-қисм. - 2023. - С.18-19.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»  
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди  
(.. ..... 2023 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 2 августа 2023 года  
Объем – 2,37 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 0231 -2019. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru