

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

АЛИМОВ ТИМУР РАУФОВИЧ

ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ ВОСИТА «РЕОМАННИСОЛ»НИНГ
ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ЭКСТРЕМАЛ ҲОЛАТЛАРДА
УНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ САМАРАДОРЛИГИ

14.00.16–Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ–2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Алимов Тимур Рауфович

Қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг
патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда
унинг қўлланилиши
самарадорлиги..... 3

Алимов Тимур Рауфович

Патогенетические механизмы и эффективность
применения кровезаменителя «Реоманнисол»
при экстремальных
состояниях..... 25

Alimov Timur Raufovich

Pathogenetic mechanisms and effectiveness of using the blood
substitute «Reomannisol» in extreme
conditions..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published
works..... 54

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-
АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

АЛИМОВ ТИМУР РАУФОВИЧ

ҚОН ЎРНИНИ БОСУВЧИ ВОСИТА «РЕОМАННИСОЛ»НИНГ
ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ЭКСТРЕМАЛ ҲОЛАТЛАРДА
УНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИ САМАРАДОРЛИГИ

14.00.16–Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ–2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновация вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссияси томонидан В2021.1.DSc/Tib516 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (www.tashmeduni.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталига (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Каримов Хамид Якубович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Азимова Севара Баходировна тиббиёт фанлари доктори, доцент Яриев Алишер Алимжонович тиббиёт фанлари доктори Бурхониддин Баховиддинович Баховадинов тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)
Етакчи ташкилот	Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент давлат тиббиёт университетининг 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори,
профессор

Д.Ш.Алимухамедов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,
доцент

А.Б. Саидов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт

фанлари доктори, профессор

Кириш (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Замоनावий жаҳон назарий тиббиётининг сўнги йиллардаги ютуқлари экстремал шароитларнинг патогенези ҳақидаги ғояларимизни сифат жиҳатидан янги босқичга олиб чиқади ва шунга мос равишда замонавий адекват терапияни излаш йўлларини белгилайди. Шу муносабат билан, экстремал шароитларни даволашнинг янги, патогенетик жиҳатдан асосланган, юқори самарали воситалар ва усулларини яратиш ва ишлаб чиқиш, турли хил тана функцияларини ҳужайра даражасида тuzатишни таъминлаш замонавий тиббиётнинг долзарб вазифаларидан бири бўлиб, унинг ривожланиши ва натижалари. бу кўп жиҳатдан кўпгина патологик шароитларни ҳал қилишнинг ўз вақтида ва самарадорлигига боғлиқ. Биотехнологиянинг эволюцияси ва фармацевтика саноатининг ютуқлари ва турли хил замонавий инфузион дори воситаларига қарамай, мавжуд қонни алмаштирувчи инфузион дориларнинг ҳеч бири ҳужайра функцияси ва ҳаётийлигини тиклай олмайди. Гипоксия организмнинг турли экстремал шароитларида енг муҳим патогенетик омиллардан биридир. «...нафас олиш занжирининг АТФ синтез қилиш ва МС-II фаоллиги туфайли ушбу шароитларда сақланиб қолган митохондрия мембрана потенциалини сақлаб қолиш қобилияти ҳужайрадаги энергияга боғлиқ жараёнларни, шу жумладан HIF-1 α синтезини сақлаб қолишни таъминлайди....»¹. Юқоридагиларнинг инobatга олган тартибда қон ўрнини босувчи маҳаллий воситаларнинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлиги такомиллаштириш фундаментал ва замонавий тиббиёт соҳасининг олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда қон ўрнини босувчи маҳаллий дори воситаларнинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлиги такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада тажриба шароитида қон ўрнини босувчи воситанинг куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланиши чақарилган ҳайвонларда эндоген интоксикация, биокимёвий кўрсаткичлари, гемодинамикаси, буйрак фаолияти ва тирик қолишига таъсири, куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида қон ўрнини босувчи воситанинг липид пероксидланиш жараёнлари интенсивлиги ва антиоксидант тизим ҳолатига таъсири, тажриба қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» воситасининг куйиш шоки, тажриба шароитида ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида гипоксия индикаторига таъсирини баҳолаш тартибини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида

¹Lukyanova L.D., Kirova Y.I., Germanova E.L. The role of succinate in regulation of immediate HIF-1 α expression in hypoxia //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 164. – №. 3. – С. 298-303

аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини такомиллаштириш борасида тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари 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.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар

механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини баҳолашга йўналтирилган қатор, жумладан, илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари: United States Military Academy; Long Island University; Virginia Polytechnic Institute and State University; Oregon Health & Science University; Texas Tech University Health Sciences Center, University of California San Diego, University of Johns Hopkins (АҚШ); University of Cologne (Германия); Aristotle University of Thessaloniki (Греция); Health Research Institute of Santiago de Compostela; Universitario "Virgen de la Arrixaca; Universidad de Cantabria (Испания); University of Radboud (Голландия); Sheikh Zayed Hospital (Покистон); University of Toronto (Канада); University of Copenhagen (Дания); University of Kyoto (Япония); University of Tianjin, University of Beijing, Wenzhou Medical University, University of Hong Kong (Хитой); Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини илмий асослаш натижасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: шикатланиш натижасида кўп қон йўқотишларнинг олдини олиш мақсадида оммавий қон қўйиш ва унинг ўзига хос хусусиятларининг ўрни исботланган University of Cologne (Германия); ҳарбий юришларда ҳарбийларнинг шикастланишда қон йўқотилганда уни ўрни босувчи воситалар, эритроцитлар ва тромбоцитларнинг ўрни босувчи воситалар ишлаб чиқилган United States Military Academy (АҚШ); in vivo шароитида магнит резонанс ташхисида кичик томирларнинг сурункали дисфункциясида гематоэнцефалитик барьера фаолиятини ўзгаришини Маннитолнинг ёрдамида юзага келтирилган моделининг ўрнини баҳолаш тартиби ишлаб чиқилган Health Research Institute of Santiago de Compostela (Испания); жароҳатланиш ва шикастланишдан кейинги ўпканинг тикланишини баҳолашнинг молекуляр, иммун, гуморал ва биоинженерия усулларида ёндошуви ишлаб чиқилган (Perinatal Institute (Буюк Британия); (University of Catania, Италия); қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини баҳолаш тартиби ишлаб чиқилган (Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази, (Ўзбекистон).

Дунёда қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлиги онтогенез ва патология шароитида ўпканинг ҳужайра ва тўқималари ҳамкорлигида туғма ва орттирилган

иммунитетнинг шаклланишини илмий асослаш ва олдини олиш тадбирларини ишлаб чиқиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: тажриба шароитида куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида «Реоманнисол»нинг жигардаги морфологик ўзгаришларга таъсирини баҳолашнинг ўзига хос тартиби ишлаб чиқилган; гемодинамик кўрсаткичлар, липид пероксидланиш жараёнларининг интенсивлиги ва юракдаги антиоксидант тизим ҳолати бўйича ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш моделида «Реоманнисол»нинг самарадорлигини баҳолаш тартиби ишлаб чиқилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўп йиллар мобайнида дунёнинг етакчи илмий марказларида олиб борилаётган илмий тадқиқотлар экстремал шароитларда қон функциясини тиклашга қодир янги инфузион ва трансфузион дори воситаларини излашга қаратилган (Л.В.Усенко, 2016). Биотехнологияларнинг ривожланиши ва фармацевтика саноатининг ютуқларига қарамай, замонавий инфузион дорилар - гомеостазнинг ҳаётий муҳим кўрсаткичларини: гемодинамика, гемореологик хусусиятлар, қон рН ва унинг агрегацион ҳолатини тартибга солиш, шунингдек, детоксикацион хусусиятларни тузатишга қодир плазма ва қон ўрнини босувчилар замонавий талабларга тўлиқ жавоб бермайди. Афсуски, ҳужайра функцияси ва ҳаётчанлигини тиклайдиган қон ўрнини босувчилар ҳануз мавжуд эмас (А.Д.Фаязов ва б., 2019; Cherniy V. 2015; Реск М., Jeng J., Moghazy A. 2016). Шу боис, сўнгги йилларда экстремал шароитларда содир бўладиган ўзгаришларнинг бутун мажмуасини тузатиш, ҳужайра энергияси ва оксидланиш метаболизмини тиклаш ҳамда структурасини қайта тиклашга қодир кўп функцияли препаратларни ишлаб чиқиш ва яратишга катта эътибор қаратилмоқда. Уларнинг ҳужайраларга таъсирининг ўзига хос хусусиятлари ҳам аниқланган (В.И.Лысенко, 2020; Ю.П.Орлов, С.В.Свиридов, Е.Н.Какуля, 2021; Osada-Oka M. et al. 2019; Terraneo L. et al. 2017). Экстремал шароитларда инфузион терапияда одатда физиологик эритмаларга катта аҳамият берилади (Rasmussen K.C., Secher N.H., Pedersen T. 2016). Таркибида аскорбат сақлаган препаратларнинг хусусиятлари, хусусан, турли патологияларда, шу жумладан экстремал шароитларда антиоксидант ва антигипоксик салоҳияти ўрганилган. Аскорбатнинг липидларнинг пероксидланиши ва эркин радикал оксидланиш (ЭРО) жараёнларига таъсири турли муаллифлар томонидан тадқиқ этилган (Nakajima M, 2019), унинг антиоксидант ва антигипоксик хусусиятлари ҳам клиник тадқиқотларда ўрганилган. Тадқиқотчилар кенг кўламли адаптоген хусусиятларга, жумладан антиоксидант, антигипоксик ва мембранотроп таъсирга эга бўлган этилметилгидроксипиридин

суксинат (Мексидол)нинг хусусиятларини ўрганишган (Д.Ю.Ивкин ва б., 2020; А.В.Каширин ва б., 2021; Hoa N.T. et al. 2022; Karmanova E.E. et al. 2020; Voronina T.A. et al. 2022). Экстремал ҳолатларда осмодиуретиклар, маннит ва сорбит ёрдамида бартараф этиш мумкин бўлган буйрак функциясини тиклаш мажбурий эмас (Van de Laar S.C. et al. 2021; Zuo T., Glumcher F.S., Dubrov S.O. 2020). Бироқ, уларни қўллаш сув ва электролитларнинг йўқолишига олиб келиши маълум, бунинг ўрнини тўлдириш зарур. Шу муносабат билан кристаллоид қон ўрнини босувчилар, шу жумладан таркибида сорбитол бўлган осмодиуретиклар (реосорбилакт, осмостерил, литостерил) ишлаб чиқилган. Аммо уларнинг аксариятининг сийдик ҳайдовчи таъсири экстремал шароитларда етарлича ифодаланмаган, бундан ташқари, улар антиоксидант таъсирга эга эмас ((Матвеевко А.В. 2018; Мыльников П.Ю. и др. 2018; Черний В.И., Собанская Л.А. 2020; Kodiralieva F.A. et al., 2020; Konovchuk V.M., Andrushchak A.V. 2018; Rakhmanberdyeva R. K. et al. 2019). Ўлим даражаси 54,3% га етиши мумкин бўлган шок ривожланиши билан кечадиган экстремал ҳолатларда сорбитол сақловчи эритмалар мия шишини камайтиришга қодир эмас. Улар шокнинг терминал босқичи ривожланишида ва нейроваскуляар аралашувларда зарур бўлган яққол осмодиуретик хусусиятларга ҳамда жарроҳлик аралашувларида зарур бўлган нефропротектив хусусиятларга эга эмас (Zuo T., Glumcher F.S., Dubrov S.O. 2020). Уларни қўллаш шокда ривожланадиган қайтар жараёнлар билан чекланади. Шокнинг оғирроқ босқичларида таркибида сорбитол бўлган осмодиуретик таъсирга эга маълум қон ўрнини босувчилар-сорбилакт ва реосорбилактни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Ўзбекистонда турли экстремал шароитларда организмда юзага келадиган патофизиологик ўзгаришларнинг олдини олиш ва уларнинг ечимини топишга қаратилган қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Х.Я.Каримов ва бошқ. 2018; Л.И. Шевченко, Х.Я.Каримов ва бошқ. 2019), бироқ, қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда уни қўллаш самарадорлигига таъсири ҳали ўрганилмаган.

Мавжуд қон ўрнини босувчи воситалар ёрдамида ҳужайраларнинг тузилиши ва функцияларига таъсир кўрсатиш ҳамда терминал ҳолатларда уларнинг энергетик салоҳиятини оширишнинг имконсизлиги, ўзининг мақсадли ва ўзига хос хусусиятлари бўйича барча мавжуд аналоглардан устун бўлган комплекс оригинал қон ўрнини босувчи воситани яратишга асос бўлди. Шундан келиб чиқиб, биз таркибида биологик фаол компонентлар: биоэнергетик таъсирга эга антигипоксанти ва антиоксидант, диуретик ҳамда детоксикатсион фаолликка ва

гемореологик таъсирга эга бўлган антиоксидант-осмодиуретик мавжуд янги маҳаллий «Реоманнисол» инфузион препаратини ишлаб чиқдик.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муссасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.14.5 «Экстремал шароитларда инфузион терапия ўрнини босувчи» (2015–2017 йй.) ҳамда И-СС-2017-6-16 «Янги маҳаллий қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»ни саноат ишлаб чиқариш технологиясини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг куйиш шоки, турли хил заҳарланишлар (алкогол ва гелиотрин) ва ўлимга олиб келадиган қон йўқотишдаги патогенетик таъсирини баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажриба шароитида «Реоманнисол»нинг куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланиши чақарилган ҳайвонларда эндоген интоксикация, биокимёвий кўрсаткичлари, гемодинамикаси, буйрак фаолияти ва омон қолишига таъсирини баҳолаш;

тажриба шароитида куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг липид пероксидланиш жараёнлари интенсификацияси ва антиоксидант тизим ҳолатига таъсирини баҳолаш;

қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» воситасининг куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида гипоксия индикаторига (гипоксия-индуктив омил (HIF-1 α)) таъсирини тажрибада баҳолаш;

тажриба шароитида куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида «Реоманнисол»нинг жигардаги морфологик ўзгаришларга таъсирини баҳолаш;

гемодинамик кўрсаткичлар, липид пероксидланиш жараёнларининг интенсификацияси ва юракдаги антиоксидант тизим ҳолати бўйича ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш моделида «Реоманнисол»нинг самарадорлигини баҳолаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тадқиқотнинг экспериментал қисмида асосий гуруҳ 0,18-0,20 кг оғирликдаги 365 та каламушдан иборат бўлиб, клиник қисмида Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази, Республика ихтисослаштирилган нейрохирургия илмий-амалий маркази шифохоналарида даволанган 120 нафар беморни текшириш натижалари келтирилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба тадқиқотлар давомида экспериментал ҳайвонларнинг қон, миокард ва жигари, клиник синовида беморларнинг қон ва инструментал тадқиқотлар

кўрсаткичлари, физик ва инструментал, индивидуал гемодинамик кўрсаткичларни ўлчаш, диурез ҳажмини ва буйрак фаолиятини, эндоген интоксикация даражасини таҳлил қилишнинг биокимёвий усуллари ва липид пероксидланишининг интенсивлигини ва липид пероксидланишининг интенсивлигини, гипоксия қўзғатувчи омил (HIF-1 α), ҳайвонларнинг жигар тўқималарининг гистоморфоструктурасини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини баҳолашда клиник, лаборатор, иммунфермент, инструментал, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин интоксикациясининг экспериментал моделида қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» эндоген интоксикациясининг оғирлигини сезиларли даражада камайтириши, биокимёвий ва физиологик кўрсаткичларини нормаллаштириши, буйрак функциясини яхшилаши ва тажриба ҳайвонларнинг тирик қолиш даражасини ишончли ошириши исботланган;

куйиш шоки, алкоголь ва гелиотрин билан заҳарланиш шароитида қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг антигипоксанти хусусиятлари HIF-1 α даражасини ва гипоксия реакциясининг бошқа маркерларини тиклашга ёрдам бериши, гипоксияга мослашишнинг ҳужайра механизмларини фаоллаштириши каби антигипоксанти хусусиятлари исботланган;

қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг антиоксидант таъсирининг патофизиологик механизмлари, шунингдек, унинг таркибига кирадиган натрий сукцинат (энергетик субстрат ва митохондрия фаоллаштирувчи) ва маннитол (антиоксидант ва осмопротектор) липидларнинг пероксидланиш жараёнларини самарали равишда секинлаштириши, антиоксидант тизимининг фаоллигини нормаллаштириши исботланган;

ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишда қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг кардиомиоцитларни оксидловчи ҳалокатдан фаол ҳимоя қиладиган ва антиоксидант ферментларнинг фаоллигини оширадиган миокард даражасида намоён бўладиган орган сақловчи механизми аниқланган;

қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» нинг куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин заҳарланишида жигардаги морфологик ўзгаришларни тез ва самарали тиклаш қобилияти, унинг кучли детоксификация ва гепатопротектив таъсирида гепатоцитларнинг тез тикланиши, гепатоцитлар цитоплазмасидаги метаболик жараёнларнинг кучайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

куйиш шоки, алкоголь ва гелиотрин интоксикацияларда биокимёвий кўрсаткичларни коррекция қилиш ва ҳайвонлар омон қолиши учун детоксикациянинг самарали усули яратилган;

ўткир куйиш шоки, алкоголь ва гелиотрин интоксикацияларда HIF-1 α антигипоксанти ҳолатни янги коррекциялаш усули яратилган;

ўткир алкоголь интоксикациясида куйиш шоки ва гелиотрин интоксикациясида антиоксидант тизимини янги коррекциялашган усули ишлаб чиқилган;

ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда антиоксидант ферментлар фаоллигини ошириш ва оксидловчи деструкциядан миокардни ҳимоя қилиш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор, иммунфермент, инструментал, морфологик ва статистик усуллари асосида қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигининг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотдан олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундаки, Реоманнисол дори воситаси қўлланганда тажрибада куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин интоксикацияларда HIF-1 α гипоксия-индуцибел омилини тузатиш (коррекция қилиш) самарадорлиги, антиоксидант тизими ҳолати ва липидлар перекис оксидланиш жараёнлари баҳолашда Реоманнисолнинг энг муҳим таъсир механизмларидан бири ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда антиоксидант тизим ферментлари фаоллигининг ошириш ва оксидланиш деструкциясидан миокарднинг фаол ҳимояси таъминлашнинг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, клиникада беморларга реоманнисолни қўллаш гемодинамик, физиологик кўрсаткичларни тузатиш ва шифохонада жаррохлик амалиётидан кейинги ҳолатларда яхши ўтказувчанликни аниқланиб, бунда «Реоманнисол» дори воситасини ишлаб чиқаришга №DV/M 03262/06/20 рўйхатдан ўтказиш гувоҳномаси, шунингдек, уни тиббиёт амалиётига жорий этишга ДМ «Фармацевтик маҳсулотлар хавфсизлиги маркази» томонидан рухсат олинди. «Реоманнисол» дори воситаси тиббиёт амалиётига татбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг куйиш шоки, турли интоксикациялар (алкогол ва гелиотропин) ва ўлимга олиб келадиган қон йўқотишда таъсир қилишнинг патогенетик механизмларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар:

биринчи илмий янглилик: куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотропин интоксикациясининг экспериментал моделида қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» эндоген интоксикациясининг оғирлигини сезиларли даражада камайтириши, биокимёвий ва физиологик кўрсаткичларини нормаллаштириши, буйрак функциясини яхшилаши ва тажриба ҳайвонларнинг тирик қолиш даражасини ишончли ошириши исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йил 09 декабрда 8н-р/1256-сон билан тасдиқланган «Ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишида гипоксия ва антиоксидант тизимни тузатиш усули» ва 2020 йил 30 ноябрда 8н-р/510-сон билан тасдиқланган «Клиник амалиётда янги кўп функцияли қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»дан фойдаланган ҳолда экстремал шароитларни даволаш усули» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 05.12.2024 йилдаги 164-И-сон, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 03.01.2025 йилдаги 2-А/Ғ-сон, «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» бўйича 07.02.2025 йилдаги 2-сон ҳамда Тошкент фармацевтика институти бўйича 04.04.2025 йилдаги 219-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/17-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилган усулни амалга ошириш натижалари янги самаралироқ воситалар ёрдамида экстремал шароитларда патогенетик ўзгаришларни самарали тиклаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Реоманнисолни ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш учун қўллаш, Реосорбилакт билан солиштирганда, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш самарадорлигини ошириш орқали касалхонада қолиш кунларини қисқартириш ва меҳнат қобилиятини тезроқ тиклаш натижасида экстремал шароитларда даволаниш учун сарфланадиган ўртача 31680000 сўм маблағлар иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янглилик: куйиш шоки, алкоголь ва гелиотропин билан заҳарланиш шароитида қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг антигипоксант хусусиятлари HIF-1 α даражасини ва гипоксия реакциясининг бошқа маркерларини тиклашга ёрдам бериши, гипоксияга мослашишнинг ҳужайра механизмларини фаоллаштириши каби антигипоксант хусусиятлари исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йил 09 декабрда 8н-р/1256-сон билан тасдиқланган «Ўткир ўлимга олиб

келадиган қон йўқотишида гипоксия ва антиоксидант тизимни тузатиш усули» ва 2020 йил 30 ноябрда 8н-р/510-сон билан тасдиқланган «Клиник амалиётда янги кўп функцияли қон ўрнини босувчи Реоманнисолдан фойдаланган ҳолда экстремал шароитларни даволаш усули» номли услубий тавсияномалар мзмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 05.12.2024 йилдаги 164-И-сон, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 03.01.2025 йилдаги 2-А/Ғ -сон, «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» маркази бўйича 07.02.2025 йилдаги 2-сон ҳамда Тошкент фармацевтика институти бўйича 04.04.2025 йилдаги 219-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/17-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилган усулни амалга ошириш натижалари ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш натижасида юзага келган патогенетик ўзгаришларни янги, самаралироқ воситалар ёрдамида самарали тиклаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* «Реоманнисол»ни ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш учун қўллаш, Реосорбилакт билан солиштирганда, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш самарадорлигини ошириш орқали касалхонада қолиш кунларини қисқартириш ва меҳнат қобилиятини тезроқ тиклаш натижасида экстремал шароитларда даволаниш учун сарфланадиган ўртача 31680000 сўм маблағлар иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг антиоксидант таъсирининг патофизиологик механизмлари, шунингдек, унинг таркибига кирадиган натрий сукцинат (энергетик субстрат ва митохондриял фаоллаштирувчи) ва маннитол (антиоксидант ва осмопротектор) липидларнинг пероксидланиш жараёнларини самарали равишда секинлаштириши, антиоксидант тизимининг фаоллигини нормаллантириши исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йил 09 декабрда 8н-р/1256-сон билан тасдиқланган «Ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишида гипоксия ва антиоксидант тизимни тузатиш усули» ва 2020 йил 30 ноябрда 8н-р/510-сон билан тасдиқланган «Клиник амалиётда янги кўп функцияли қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»дан фойдаланган ҳолда экстремал шароитларни даволаш усули» номли услубий тавсияномалар мзмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 05.12.2024 йилдаги 164-И-сон, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 03.01.2025 йилдаги 2-А/Ғ -сон, «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» бўйича 07.02.2025 йилдаги 2-сон ҳамда Тошкент фармацевтика институти бўйича 04.04.2025 йилдаги 219-сон буйруқлари билан амалиётга жорий

этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/17-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволашнинг янада самарали усулини жорий этиш ўлим ва интоксикация даражасини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва шифохонада қолиш муддатини қисқартириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Реоманнисолни ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш учун қўллаш, Реосорбилакт билан солиштирганда, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш самарадорлигини ошириш орқали касалхонада қолиш кунларини қисқартириш ва меҳнат қобилиятини тезроқ тиклаш натижасида экстремал шароитларда даволаниш учун сарфланадиган ўртача 31680000 сўм маблағлар иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишда қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг кардиомиоцитларни оксидловчи ҳалокатдан фаол ҳимоя қиладиган ва антиоксидант ферментларнинг фаоллигини оширадиган миокард даражасида намоён бўладиган орган сақловчи механизми аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йил 09 декабрда 8н-р/1256-сон билан тасдиқланган «Ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишида гипоксия ва антиоксидант тизимни тузатиш усули» ва 2020 йил 30 ноябрда 8н-р/510-сон билан тасдиқланган «Клиник амалиётда янги кўп функцияли қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»дан фойдаланган ҳолда экстремал шароитларни даволаш усули» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 05.12.2024 йилдаги 164-л-сон, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 03.01.2025 йилдаги 2-A/F -сон, «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» бўйича 07.02.2025 йилдаги 2-сон ҳамда Тошкент фармацевтика институти бўйича 04.04.2025 йилдаги 219-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/17-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш харажатларини камайтириш ва касалхонада қолиш муддатини қисқартириш, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволашнинг янада самарали усулини жорий этиш ўлим ва интоксикация даражасини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Реоманнисолни ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш учун қўллаш, Реосорбилакт билан солиштирганда, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш самарадорлигини ошириш орқали касалхонада қолиш кунларини қисқартириш ва меҳнат қобилиятини тезроқ тиклаш натижасида экстремал шароитларда даволаниш учун сарфланадиган

ўртача 31680000 сўм маблағлар иқтисод қилинади;

бешинчи илмий янгилик: қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»нинг куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин захарланишида жигардаги морфологик ўзгаришларни тез ва самарали тиклаш қобилияти, унинг кучли детоксификация ва гепатопротектив таъсирида гепатоцитларнинг тез тикланиши, гепатоцитлар цитоплазмасидаги метаболик жараёнларнинг кучайиши исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йил 09 декабрда 8н-р/1256-сон билан тасдиқланган «Ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишида гипоксия ва антиоксидант тизимни тузатиш усули» ва 2020 йил 30 ноябрда 8н-р/510-сон билан тасдиқланган «Клиник амалиётда янги кўп функцияли қон ўрнини босувчи «Реоманнисол»дан фойдаланган ҳолда экстремал шароитларни даволаш усули» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 05.12.2024 йилдаги 164-И-сон, Наманган вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 03.01.2025 йилдаги 2-А/Ғ -сон, «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» бўйича 07.02.2025 йилдаги 2-сон ҳамда Тошкент фармацевтика институти бўйича 04.04.2025 йилдаги 219-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/17-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилаётган усулни амалга ошириш беморларнинг қолиш муддатини, умумий даволаш даврларини касалхонада ҳам, амбулатория муассасаларида ҳам сезиларли даражада қисқартириш ва шу билан беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* «Реоманнисол»ни ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотиш учун қўллаш, Реосорбилакт билан солиштирганда, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишни даволаш самарадорлигини ошириш орқали касалхонада қолиш кунларини қисқартириш ва меҳнат қобилиятини тезроқ тиклаш натижасида экстремал шароитларда даволаниш учун сарфланадиган ўртача 31680000 сўм маблағлар иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 188 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 ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Қон ўрнини босувчи воситаларнинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда қўлланилишининг патогенетик механизмларининг ўзига хослигини замонавий ҳолати»** деб номланган биринчи бобида баъзи экстремал шароитлар патогенезининг хусусиятлари, куйиш шоки, алкоголь билан заҳарланиш, гелиотрин интоксикацияси, ўткир ўлимга олиб келадиган қон йўқотишнинг пайдо бўлиши ва ривожланиш механизмлари ҳақида умумий маълумот берилган, экстремал шароитларда тузатиш терапияси усуллари батафсил кўриб чиқилади.

Диссертациянинг **«Қон ўрнини босувчи воситаларнинг патогенетик механизм ва экстремал ҳолатларда қўлланилишининг патогенетик механизмларининг ўзига хослигини баҳолаш материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, предмети ва усуллари келтирилган. Клиникагача ва клиник тадқиқот дизайни тўғрисида тўлиқ маълумотлар берилган. Куйиш шоки, ўткир алкоголь ва гелиотрин интоксикация, ўлимга олиб келувчи ўткир қон йўқотишнинг экспериментал моделлари тўғрисида маълумотлар берилган.

Куйиш шоки модели (I серия). Тажриба этаминал наркоз таъсирида 180-200 массали 102 та каламушда бажарилди. Каламушларда куйиш шоки модели ҳайвоннинг орқа бел соҳасидаги тери қопламга 200°С гача қиздирилган, ўлчами 3×3 см бўлган мис пластинкасини 50–55 сония давомида қўйиш орқали яратилди (К.И.Максименкова, С.О.Лосенкова, В.Е.Новиков, 2016). Куйиш шоки бошланганидан 1 соат ўтгач даволаш бошланди: «Реосорбилакт» дори воситаси («қиёлаш» гуруҳида) 5 кун мобайнида 40 мл/кг дан ва «Реоманнисол» («тажриба» гуруҳида) – 5 кун 40 мл/кг доза берилди. Даволаш бошланганидан кейин 3- ва 5-кунлари ўрганилган дори воситаси мос тарзда IIIa ва IIIб гуруҳларда (қиёслаш) ҳамда IVa ва IVб гуруҳларда (тажриба) ўрганилаётган параметрларни ўрганиш учун

биометериал тўсиғи ўтказилди.

Ўткир алкоголь интоксикация модели (II серия). Тажрибавий ўткир алкоголь интоксикация (ЎАИ) 0,18-0,20 кг вазнли 44 та каламушда сублетал миқдорда ошқозон (меъда) ичига 40% этил спирти бир марта киритиш билан ўтказилди, унда 1 кг тана вазнига 20 мл ҳисобида, яъни 180-200 г вазнли ҳайвонга 3,8-4,0 мл ҳажмда спирт қуйилди (Н.А.Терехина ва б., 2016). Инфузион терапия татбиқ қилинаётган дори воситаларини каламушлар дум венасига 1 кг тана вазнига 5 мл миқдорда 5 кун юбориш орқали ўтказилди.

Гелиотрин интоксикация модели (III серия). Тажрибавий гелиотрин интоксикация каламушларда ўтказилди (n=57). Тажриба учун 0,18-0,20 кг вазнли каламушлардан фойдаланилди. Ўткир гелиотрин интоксикация тана вазнига 40мг/100г сублетал миқдорда гелиотриннинг 4% нейтрал эритмаси тажриба ҳайвонларига бир марта киритиш билан моделлаштирилди. Инфузион тадбиқ қилинаётган дори воситаларини каламушлар дум венасига 1 кг тана вазнига 5 мл миқдордан 5 кун давомида юбориш орқали ўтказилди. «Реоманнисол» дори воситаси самарадорлиги «Реосорбилакт» дори воситаси билан таққосланган ҳолда ўрганилди (Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б. 2021).

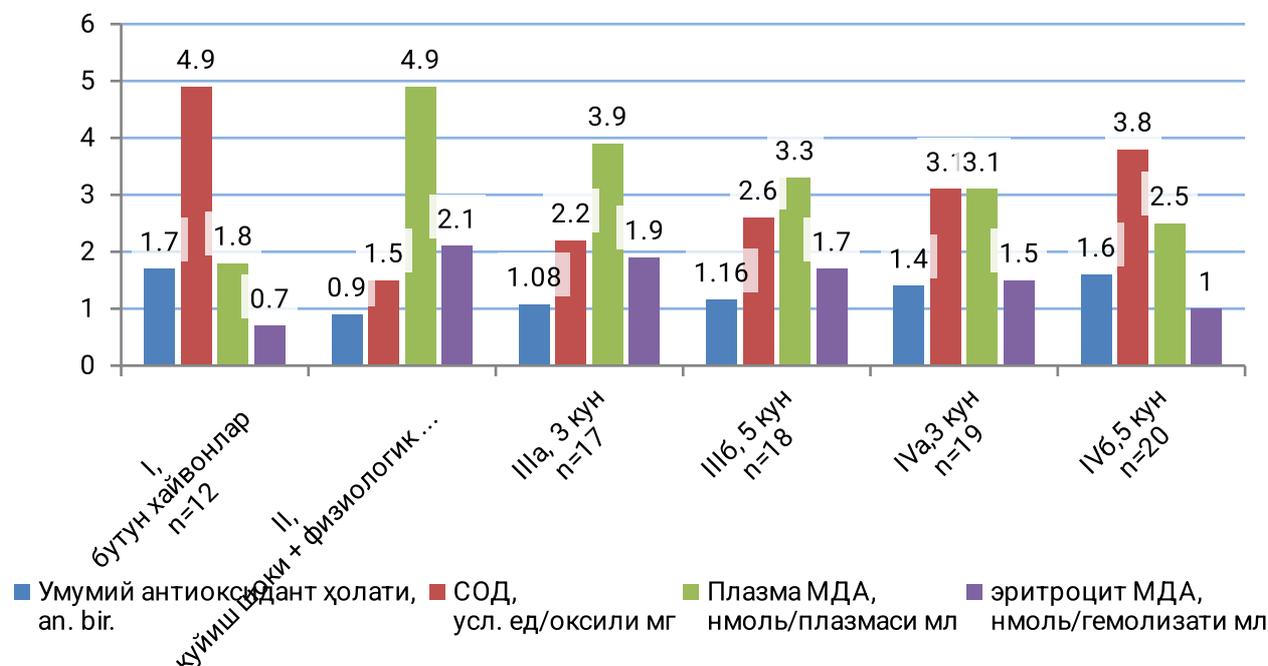
Ўткир ўлим ҳолатига олиб келувчи қон йўқотиш модели (IV серия). Тажрибавий ўткир ўлим ҳолатига олиб келувчи қон йўқотиш 162 та каламушда моделлаштирилди. Тажриба этаминал наркоз остидаги ҳайвонларда ўтказилди, ҳайвонларга инсоний муносабатда бўлишга қўйилган барча талабларга қатъий риоя қилинди. Дастлабки натижалар сифатида I гуруҳга киритилган қон йўқотишгача бўлган ҳайвонлар натижалари олинди. Ўткир ўлим ҳолатига олиб келувчи қон йўқотиш уйқу артериясидан 3-5 дақиқа қон кетиши ҳисобланади (Д.А.Еникеев, Е.А.Нургалева ва б., 2009). Ўткир қон йўқотиш фазасида аксарият ҳайвонларда клиник ўлим кузатилди, ўрганилаётган гемодинамик ва физиологик кўрсаткичларни (АБ, ОЦК, диурез, СКФ) аниқлаш мумкин бўлмади. Зудлик билан ўрганилаётган дори воситаси 1 кг тана вазнига 40 мл ҳисобида қуйилиб, ҳайвонлар тирилтирилди. III гуруҳга (1-қиёслаш гуруҳи) натрий хлорид (0,9% NaCl)нинг физиологик эритмаси, IV гуруҳга (2-қиёслаш гуруҳи) – «Реосорбилакт», V гуруҳга (тажриба гуруҳи) – «Реоманнисол» қуйилди. Текширилаётган параметрларни кузатиш муддати: реанимацион даврдан 1 соат, 1-кун (24 соат ўтгач) ва 3-кундан кейин (72 соат ўтгач) бўлди.

Клиник тадқиқот дизайни. Дори воситасини клиник текширишнинг мақсади Ўзбекистон Республикасида клиник қўллаш, дори воситасини тавсия қилиш имкониятини аниқлаш учун «Реосорбилакт» дори воситасининг самарадорлиги билан таққослашда тўлиқ (кўп марказли) дастур бўйича «Реоманнисол»

дори воситасининг ўтказувчанлиги ва клиник самарадорлигини ўрганиш ҳисобланади. Апробация Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказ (РШТЎИМ) реанимация ва интенсив терапия бўлимлари (РИТБ), Республика ихтисослаштирилган нейрорехабилитация илмий амалий марказида (РИНЖИАМ) ўтказилди. Дори воситалари вена ичига уч кун мобайнида кунига 1 марта томчилаб юборилди.

Тадқиқотда фойдаланилган тадқиқот методлари: жигар фаолияти ва гемодинамик кўрсаткичлари, биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш, антиоксидант тизим ҳолати ва липидлар перекис оксидланиш интенсивлигини текшириш, миокард ва қонда антиоксидант статус ва липидлар перекис оксидланиш интенсивлигини текшириш, HIF-1 α концентрацияси, жигарни гистоморфологик текшириш методи, шунингдек, клиник текширувларда беморларни текшириш методлари тўғрисида маълумот тақдим этилган. Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш ва статистик ишончлилик мезонлари методи тўғрисида тасаввурлар берилган.

Дисертациянинг «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг баъзи экстремал ҳолатларда организмнинг функционал кўрсаткичларига таъсирини тажриба шароитида баҳолаш натижалари» деб номланган учинчи бобидаучинчи бобида экспериментал куйиш шоки, алкоголь, гелиотрин интоксикациялари, ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг таъсири тўғрисидаги тажрибавий тадқиқот натижалари тақдим этилган. Тажрибавий шокда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг таъсири ўрганилган. Ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра, экспериментал куйиш шоки кўрсаткичлари самарали тикланган, ўзгарган. IVб гуруҳда реоманнисол инфузияси 5-кунда HIF-1 α концентрациясини 2,0 марта пасайишига олиб келди ($p < 0,05$), бу ўша муддатда (5-кун) реосорбилакт инфузиясидан кейинги кўрсаткичдан 27,3% паст бўлди ($p < 0,05$). IIIб гуруҳда реосорбилакт қуйилганидан кейинги натижаларни таққослаш IVб гуруҳда умумий антиоксидант статус (УАС) 37,9%, каталаза фаоллиги 29,1%, СОД – 46,1%, глутатионпероксидаза – 38,9% га юқори эканлигини кўрсатди. IVб гуруҳда глутатионредуктаза фаоллиги IIIб гуруҳга қараганда 14,9% паст бўлди (1-расмга қаранг).



1-расм. Куйиш шокида ва препаратлар инфузиясидан кейин каламушларда липидларнинг пероксидли оксидланиши ва антиоксидант тизим кўрсаткичларининг ўзгариши

Реоманнисол инфузиясидан кейин 10 ҳайвоннинг 8 таси яшаб қолган ($p < 0,05$), реосорбилактдан кейин эса 10 тадан 5 таси яшади ($p < 0,05$). Шундай қилиб, экспериментал куйиш шокини «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситаси билан даволашда IVб гуруҳда ҳайвонларнинг омон қолиши «Реосорбилакт» қон ўрнини босувчи билан даволанган IIIб гуруҳга қараганда 30% юқори бўлди.

Ўткир алкохол интоксикацияда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг самарадорлиги ўрганилган. Тадқиқотимизда ўткир алкохол интоксикацияси моделида IV гуруҳда реоманнисол таъсирида антиоксидант тизими кўрсаткичлари йиғиндиси тикланди ва кўтарилганлиги аниқланди. «Реосорбилакт» қон ўрнини босувчи восита билан даволаш самараси билан таққосланганда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситаси қўлланганилигидан кейин умумий антиоксидант статус 15,4% ($p < 0,05$), каталаза фаоллиги 13,7% ($p < 0,05$), СОД – 21,0% ($p < 0,05$), глутатионпероксидаза – 21,4% ($p < 0,05$) юқорилиги кузатилди. Глутатионредуктаза фаоллиги 10,7% паст бўлди ($p < 0,05$). Олинган натижалар кўрсатишича, ўткир алкохол интоксикацияда антиоксидант тизимни тузатишда (коррекциясида) реоманнисол юқори самарадорликка эга бўлган. Алкохол интоксикацияда II гуруҳда гексенал уйқу давомийлиги 1,9 мартага ошган. III гуруҳда дори воситаси инфузиясидан кейин «Реосорбилакт» дори воситасига таққосланганда гексенал уйқу вақти 1,5 марта, «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситасидан кейин IV гуруҳда 1,8 мартага камайган.

Гелиотрин интоксикацияда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи

воситанинг таъсири ўрганилди. Олинган натижалар IV гуруҳда гелиотрин интоксикацияни реоманнисол билан даволаш II гуруҳга таққосланганда HIF-1 α концентрациясининг 1,9 марта ($p < 0,05$), шу билан бир вақтда III гуруҳда ушбу кўрсаткич йиғиндиси 28,6% пастлигини кўрсатди ($p < 0,05$). Реоманнисол билан даволашда II гуруҳга нисбатан IV гуруҳда антиоксидант тизим (АОТ) кўрсаткичи ишончли ошган. Реосорбилакт қон ўрнини босувчи воситага қараганда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситаси билан даволашдан кейин умумий антиоксидант статус 25,0%, каталаза фаоллиги 58,6% ($p < 0,05$), СОД – 75,0% ($p < 0,05$), глутатионпероксидаза – 100,0% га ортган ($p < 0,05$). Реосорбилакт билан даволаш самараси билан таққосланганда глутатионредуктаза фаоллиги 11,1% га камайгани аниқланган ($p < 0,05$).

Гелиотрин интоксикацияда «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситасидан фойдаланиш биокимёвий кўрсаткичлар йиғиндисининг тикланишига, липопероксидация жараёнлари фаоллигининг камайишига, АОТ ферментлар фаоллигининг ошиши, эндоген интоксикация кўрсаткичлари меъёрий ҳажмга камайишига ва гексенал уйқу давомийлигининг камайишига олиб келди. Янги қон ўрнини босувчи «Реоманнисол» «Реосорбилакт» қон ўрнини босувчи воситага қараганда кучли таъсирга эга.

Тажрибанинг IV сериясида ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда юракда антиоксидант тизим ҳолати ва липидларнинг перекис оксидланиш жараёнлари интенсивлиги, биокимёвий кўрсаткичлар, гемодинамикага «Реоманнисол» дори воситасининг таъсири текширилган.

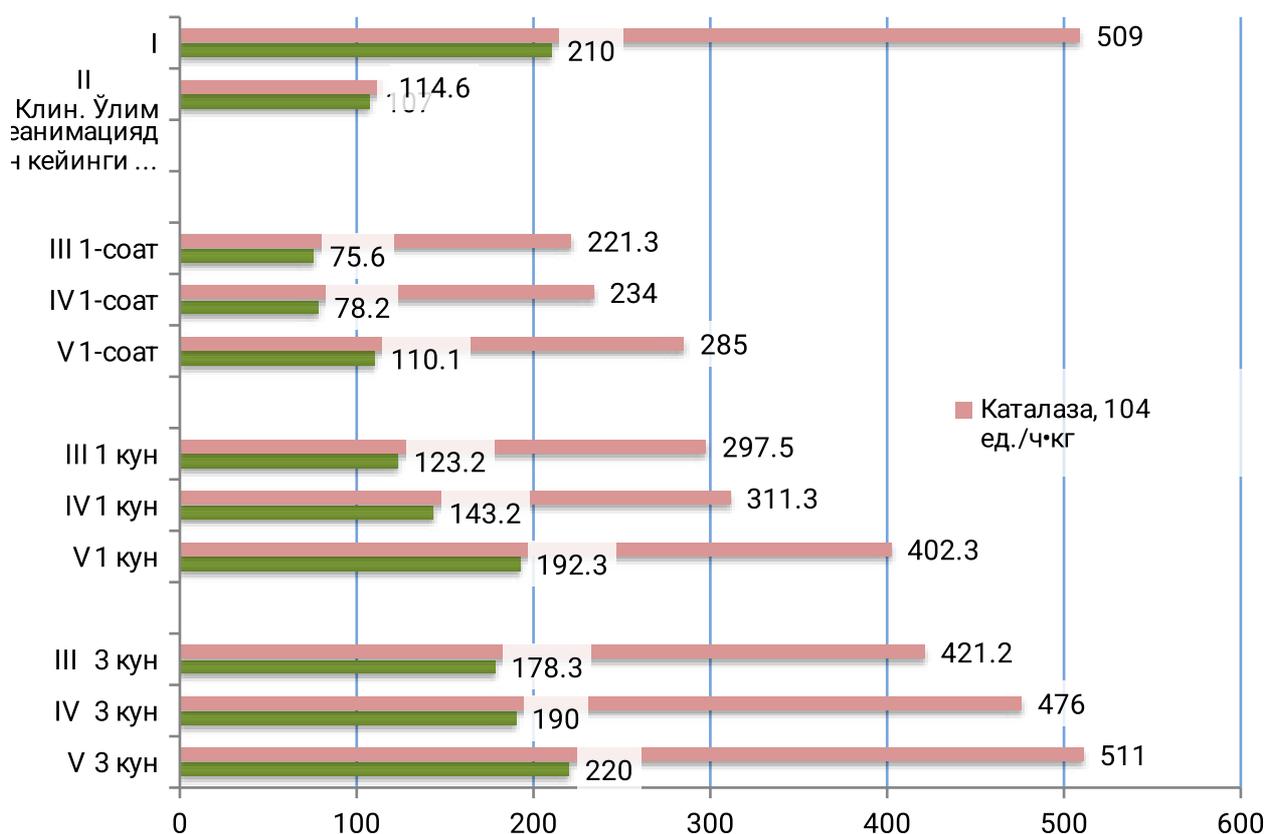
Мазкур бўлимнинг асосий вазифаси ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда юрак ва жигар, қонда антиоксидант тизим ҳолати ва липидларнинг перекис оксидланиш жараёнлари интенсивлиги, ҳайвонларнинг омон қолиши, гипоксия HIF-1 α омили, гемодинамика кўрсаткичларига «Реоманнисол» дори воситасининг таъсирини баҳолаш ҳисобланади.

Тадқиқот натижалари кўрсатишича, каламушлар артериял босимининг (АБ) 3-5 дақиқа 0 мм симоб устунига тушиб қолишида ОЦК аҳамиятини аниқлаш мумкин эмас. Ҳайвонлар клиник ўлим ҳолатида бўлди, уларнинг аксариятида юрак фаолияти ва нафас тўхташи кузатилди. Гипоксия HIF-1 α омилини ўрганиш ўткир қон йўқотишни моделлаштиришдан кейин унинг миқдори 2,9 марта юқори юқори бўлди ($p < 0,05$). 3 -куни ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотиш кузатилган ҳайвонларда қон ўрнини босувчи дори воситаси қўлланилганидан кейин HIF-1 α миқдори реоманнисол қўлланилганига қараганда паст бўлди, у бу гуруҳда интакт ҳайвонлар гуруҳи йиғиндиларига таққосланди.

Каламушлар юрагида ЛПО интенсивлик даражаси Vb гуруҳда

реоманнисол қўлланилганидан 1 соат кейиноқ пастлай бошлади, 3-куни Vc гуруҳда интакт ҳайвонлар йиғиндисига эришилди, бу реосорбилакт қўлланилганда кузатилмади, IVc гуруҳда липидлар перекис оксидланиш кўрсаткичлари дастлабки даражага етмади.

Юрак мушакларида антиоксидантлар фаоллик даражаси реоманнисол қўлланилганидан кейин 1-куни тикланди ва ҳайвонлар 1 соатдан кейин жонлана бошлади, реосорбилакт қўлланилганда бу ҳолат кузатилмади, бу реоманнисол антиоксидант таъсирга эга эканлигини исботлайди (2-расмга қаранг).



2-расм. Ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда (АБ 0 мм сим.уст. гача) ва тикланиш даврида каламушлар юрагидаги антиоксидант тизим ферментлари фаоллигининг ҳолатининг натижалари

Шундай қилиб, «Реоманнисол» гемодинамик, антиоксидант, антигипоксанти хусусиятга эга бўлиб, ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда ҳужайраларда метаболизмни тиклайди ҳамда дезинтоксикацион самара берилади.

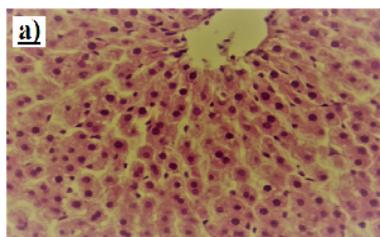
Реосорбилакт қўйилганидан кейин каламушлар омон қолиши ҳайвонларнинг умумий сонидан 40% ни ташкил қилди, «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситадан фойдаланилганда бу кўрсаткич 70% га етди, бу 30% юқори эканлигини кўрсатди ($p < 0,05$). «Реоманнисол» дори воситаси билан даволашдан кейин ҳайвонларнинг ҳаёт давомийлиги реосорбилактга нисбатан $3,3 \pm 0,1$

соат юқори бўлди.

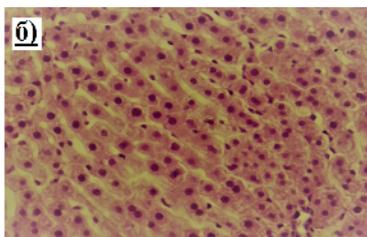
Шундай қилиб, янги ярим функционал қон ўрнини босувчи воситаси гемодинамика кўрсаткичларини самарали тиклайди, экспериментда ҳайвонлар ҳаёт давомийлиги ва омон қолишини оширади, ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда энергетик метаболизм чуқур ўзгаришининг олдини олади. Бу экстремал ҳолатларда шошилишч адаптация механизмларини қўллаб-қувватлаш бўйича ҳужайра фаолиятини сақлаш учун жуда муҳим саналади «Реоманнисол» препаратининг экспериментал куйиш шоки, ўткир алкогольли интоксикация, гелиотрин интоксикацияси ва ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишдаги таъсири бўйича экспериментал тадқиқотлар натижалари тақдим этилган.

Дисертациянинг «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг гелиотрин ва алкогольли интоксикациялар, куйиш шоки ва ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда тажрибадаги синов ҳайвонлари организмнинг морфологик кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситанинг куйиш шоки, ўткир алкогольли интоксикация ва гелиотрин интоксикациясида жигарнинг морфологик ўзгаришларига таъсир самарадорлиги натижалари тақдим этилган.

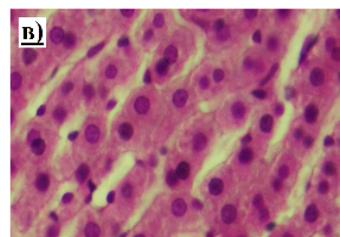
«Куйиш шокида, Реоманнисол билан даволангандан сўнг жигардаги морфологик ўзгаришлар» тадқиқоти шуни кўрсатдики, куйиш шокида «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситани қўллаш гемодинамик бузилишларни барқарорлаштирди, гепатоцитлардаги дистрофик ва некробиотик ўзгаришларнинг йўқолишига олиб келди (3-расмга қаранг).



а) Цитоплазматик вакуолизациянинг йўқолиши, гепатоцитлар ядроларининг гипертрофияси. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x40 ўлчамда катталаштирилган тасвир



б) II МФЗда гепатоцитларнинг нурли жойлашиши, жигар лобуласи III МФЗда гломеруляр жойлашуви. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x40 ўлчамда катталаштирилган тасвир



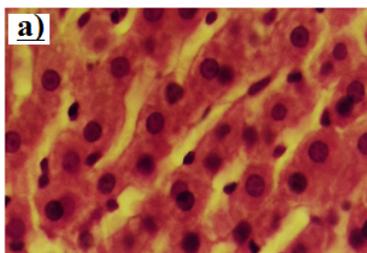
в) Гепатоцитларнинг нурланиш тартиби ва патологик ўзгаришларсиз. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x100 ўлчамда катталаштирилган тасвир

3-расм. Куйиш шокида «Реоманнисол» қўлланилганда тажриба ҳайвонларининг жигар тўқималарининг гистоструктураси

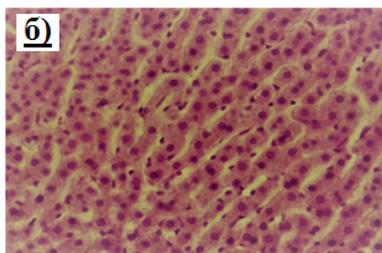
Жигарнинг морфологик текширув натижалари экспериментал ўткир алкоголь интоксикацияни «Реоманнисол» дори воситаси билан

даволашдан кейин 5-кунда жигар тўқимасида дисциркулятор, дистрофик ва деструктив ўзгаришларни мўътадиллашганини кўрсатди.

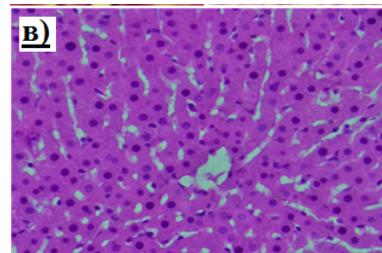
«Даволашдан кейин гелиотрин интоксикацияда жигарнинг морфологик ўзгаришлари» бўлими жигарнинг морфологик текшириш натижаларига асосланиб, экстремал гелиотрин интоксикацияда липид ва углевод алмашинуви бузилиши ривожланишининг олди олиниши, бу гепатоцитларда йирик томчили ёғли ва гидропик дистрофия йўқолиши кўринишида кузатилишини кўрсатади (4-расмга қаранг). Жигарнинг гистотузилишини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, жигар бўлагининг II ва III морфофункционал соҳаларида синусоидлар, купферлар гипертрофия ҳужайраларининг ўртача кенгайиши ҳамда Диссе бўшлиғида ягона лимфоид ҳужайралар мавжудлиги аниқланганлигини кўрсатди.



Гепатоцитлар гипертрофияланган, цитоплазма эозинofil, ядролар гипертрофияланган. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x40 ўлчамда катталаштирилган тасвир



II ва III морфофункционал зоналарда цитоплазма эозинofil оқсил массаси билан бойитилган. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x40 ўлчамда катталаштирилган тасвир



Синусоидларнинг ўртача кенгайиши, гепатоцитлар цитоплазмасининг эозинofil бўялиши. Гематоксилин-эозин усулида бўялган ва 10x100 ўлчамда катталаштирилган тасвир

4-расм. Гелиотрин интоксикацияда «Реоманнисол» юборилганда кейин тажриба хайвонларининг жигар тўқималарининг гистологик тузилиши (IV-гуруҳ).

Гепатоцитларнинг балли жойлашгани сақланади. Бунда гепатоцитлар бир неча марта шишган, эозинofil оқсил массаси цитоплазмасида миқдор ортиши ҳисобига гипертрофияга учраган, бу оқсил синтезининг кучайишидан дарак беради. Гепатоцитлар цитоплазмасида липид ва углевод алмашинуви нормаллашганлигидан ёғ ва гидропик дистрофия белгиларининг йўқолиши кузатилади. Гепатоцитлар ядроси гипертрофияланган ва гиперхромлашган, икки ядроли ҳужайраларга эга

Хулоса қилиб таъкидлаш жоизки, гелиотрин интоксикацияни «Реоманнисол» дори воситаси билан даволашда самарали дезинтоксикацион, гепатопротектор таъсир кузатилиб, дистрофик, деструктив гепатоцитлар ва некробиотик ўзгаришларнинг йўқолиши аниқланди. Гепатоцитлар цитоплазмасида липид ва углевод алмашинувининг кечикиши кўринишида метаболик жараёнлар нормаллашиши кузатилди, бир вақтнинг ўзида эозинofil оқсил маҳсулотларининг тўлиши кўринишида оқсил алмашинуви кучайди, натижада гепатоцитлар ҳажми катталашди. Ядро томонидан

метаболизм кучайиши аниқланди, бу гипертрофия, гиперхромазия ва ядролар пайдо бўлиши кўринишида намоён бўлди.

Диссертациянинг «Реоманнисолнинг клиник амалиётда ўзлаштирилиши ва таъсир самарадорлигини баҳолаш натижалари» деб номланган бешинчи бобида «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситани клиник амалиётда жаррохлик амалиётдан кейинги ва бошқа экстремал ҳолатларда гемодинамиканинг айрим кўрсаткичлари, баъзи физиологик кўрсаткичлар ҳолатига қўллаш самарадорлигини ўрганиш натижалари тақдим этилган. Клиник тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг «Фармацевтик маҳсулотлар хавфсизлиги маркази» назоратидаги шифохоналарда муваффақиятли ўтказилган. Беморларда ўтказилган клиник тадқиқотлар натижалари кўрсатишича, экстремал ҳолатларда реоманнисолни қўллаш яхши ўтказувчанлик ва самарадорлик билан тавсифланди.

Умуман олганда, ўрганилган дори воситасининг самарадорлиги қиёсланади. Шу билан бирга, таъкидлаш жоизки, «Реосорбилакт» дори воситаси 96,7% ҳолатда қўлланилганда самарали бўлиб, 96,7% ҳолатда юқори самарадорликни кўрсатди. Бирор бир ҳолатда ҳам салбий натижалар кузатилмади. Назорат гуруҳида 96,7% беморда, тажриба гуруҳида 93,3% беморда ижобий самарадорлик кузатилди. Тажриба гуруҳида яхши ўзлаштирилиш ҳолати 6,6% беморда аниқланди. Қониқарсиз ўзлаштирилиши бирор бир ҳолатда кузатилмади. Дори воситасининг сўрилиши бўйича таққосланаётган гуруҳларни таққослаш мумкин. Ўтказилган тадқиқот янги қон ўрнида қўлланиши мумкин бўлган «Реоманнисол» қон ўрни босувчи воситани клиник амалиётда фойдаланишни тавсия этишга имкон берди.

ХУЛОСАЛАР

«Қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг патогенетик механизмлари ва экстремал ҳолатларда унинг қўлланилиши самарадорлигини такомиллаштириш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Ўтказилган комплекс тадқиқот кенг қамровли қон ўрнини босувчи восита «Реоманнисол»нинг нафас занжири бўйлаб электронлар транспортини тартибга солиш қобилиятига эгалигини, жигар ва буйракнинг функционал-метаболик ҳолатини тиклаш, эндоген интоксикациянинг пасайиши – интоксикация индекси даражасини 3,96 марта ($p < 0,05$), цитолитик синдромининг 4,3 марта ($p < 0,01$), аспартатаминотрансфераза даражасини 4,8 марта ($p < 0,01$), холестазаинг-билирубин даражасини 3,5 мартага пасайишини таъминлаш, ҳужайра шикастланишлари патогенезининг асосий бўғинларига таъсир қилиши ҳамда экстремал ҳолатларда, куйиш шоки, гелиотрин интоксикацияси ва ўткир алкоғолли интоксикациясида ҳайвонларнинг яшаб қолиш даражасини таққослаш гуруҳига нисбатан 30% га ошириши ва ҳаёт

давомийлигини узайтириш имкон берди.

2. Реоманнисолнинг асосий фармакологик таъсири унинг метаболизмни тиклаш қобилияти, эркин-радикал жараёнларга таъсир қилиши билан боғлиқ бўлиб, бу липидларнинг пероксидли оксидланиш жараёнларини сусайтиришга – малон диальдегид даражаси 1,96 марта ($p < 0,05$) пасайтириш, антиоксидант тизим ферментларининг дастлабки паст фаоллик кўрсаткичларини оширишга олиб келади: каталаза 1,6 мартага ($p < 0,05$), супероксиддисмутаза 2,5 мартага ($p < 0,05$)-куйиш шокида, шунингдек, гелиотрин ва алкогольли интоксикацияларда Реоманнисолнинг антиоксидант самараси реосорбилактга нисбатан янада яққол умумий антиоксидант статус 37,9% га юқори бўлди.

3. Экстремал ҳолатларда Реоманнисол билан фармакотерапия гипоксия омили HIF-1 α нинг 2,0 мартага ($p < 0,05$) пасайишига ва барқарорлашувига олиб келиши кўрсатилди, унинг цитопротектив (ҳужайрани ҳимояловчи) самараси каҳрабо кислотаси (янтарная кислота) ва маннитол ҳисобига HIF-пролилгидроксилаза фаоллигига таъсир қилишга асосланган, бу таққослаш препарати «Реосорбилакт» қўлланилганда кузатилмади (HIF-1 α реоманнисол қўлланилгандан кейин реосорбилакт қўлланилгандан кейингига нисбатан 27,3% га ($p < 0,05$) паст бўлган.

4. Реоманнисолнинг жигар тўқимаси бузилишларини коррекциялашдаги самарадорлиги аниқланди, бу жигар тўқимаси структурасининг гистоморфологик тадқиқот натижалари билан тасдиқланган, хусусан, улар Реоманнисол қон ўрни босувчи воситаси билан гелиотрин интоксикациясини даволаш гепатоцитларда дистрофик, деструктив ва некробиотик ўзгаришларнинг йўқолиши, жигар ҳужайраларининг эозинофил оқсил маҳсулоти билан тўлиши кўринишида оқсил алмашинувининг кучайиши билан бирга кечишини, натижада гепатоцитлар ўлчамларининг ошишини, гепатоцит ядроларининг гипертрофияси, гиперхромазияси ва ядрочалар пайдо бўлиши кўринишида метаболизмнинг кучайишини кўрсатади. Бу жигарнинг функционал фаоллигини акс эттирувчи кўрсаткичлар динамикаси АЛТ 27,6% га ($p < 0,05$), АСТ 20,5% га ($p < 0,05$) паст бўлган, тўғри, билвосита ва умумий билирубин концентрацияси эса таққослаш гуруҳига нисбатан 27,6%, 25,0% ва 25,8% га ($p < 0,05$) паст бўлган, шунингдек, куйиш шоки ва ўткир алкогольли интоксикацияда йўқотилган морфофункционал статуснинг тикланиши билан ҳам тасдиқланди.

5. «Реоманнисол» қон ўрнини босувчи воситасини ўткир ўлимга олиб келувчи қон йўқотишда қўллаш гемодинамик параметрларни тўлиқ тикланиши артериал босим реосорбилакт билан даволанган гуруҳга нисбатан 21,4% га юқори, айланиб юрувчи қон ҳажми ҳар икки гуруҳда ҳам бошланғич даражага яқинлашди, гипоксия оғирлиги индикатори қийматининг (HIF-1 α – 38,9% га паст), эндоген интоксикация яққол (интоксикация индексининг 48,3% га пасайиши) камайиши, липопероксидланиш жараёнларини самарали секинлаштириши (МДА ва Дкет миқдорининг 23,9% га ($p < 0,05$))

пасайиши) ва кардиомиоцитларнинг антиоксидант тизим ферментатив фаоллигини тиклаши супероксиддисмутаза–34,3% га, каталаза–29,2% га ҳамда ҳайвонларнинг яшаб қолиш даражасини реосорбилактга нисбатан 30% га ошириши аниқланди.

6.Экстремал ҳолатларда, хусусан, ўта оғир ва критик ҳолатлардаги беморларда, жумладан, бош мия жароҳатлари, марказий нерв тизими ўсмалари бўйича операциядан кейинги ҳолатлар, жароҳатлар (политравмалар, биргаликдаги жароҳатлар, травматик шоклар, жароҳатлар тикилгандан кейинги ҳолатлар, талоқ ёрилиши, оператив аралашувлардан кейинги ҳолатлар ва бошқа патологиялар) негизда Реоманнисолни комплекс базавий терапия билан қўллаш бўйича ўтказилган клиник тадқиқотлар гемодинамика кўрсаткичлари, сатурациянинг ($98,4 \pm 0,16\%$ гача) тикланишини ва умумий самарадорликнинг (96,7% гача) ҳамда ўзлаштирилишнинг (95,7% гача) юқорилигини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

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

АЛИМОВ ТИМУР РАУФОВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРИМЕНЕНИЯ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ «РЕОМАННИСОЛ» ПРИ
ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИЯ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.1.DSc/Tib516.

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.tashmeduni.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант: Каримов Хамид Якубович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Азимова Севара Баходировна
доктор медицинских наук, профессор

Яриев Алишер Алимжонович
доктор медицинских наук

Баховадинов Бурхониддин Баховиддинович
доктор медицинских наук, профессор
(Россия)

Ведущая организация: Андижанский государственный
медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фароби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентского государственного медицинского университета. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № ____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фараби, дом 2. Ташкентский государственный медицинский университет, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от « ____ » _____ 2025 года)

Г.И.Шайхова
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.Ш.Алимухамедов
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, доцент

А.Б. Саидов

Введение (аннотация диссертации доктора медицинских наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Достижения современной мировой теоретической медицины в последние годы выводят наши идеи о патогенезе экстремальных состояний на качественно новый уровень и, соответственно, определяют пути поиска адекватной современной терапии. В этой связи создание и разработка новых, патогенетически обоснованных высокоэффективных средств и методов лечения экстремальных состояний, обеспечение восстановления различных функций организма на клеточном уровне является одной из актуальных задач современной медицины, от развития и результатов которой во многом зависит своевременность и эффективность решения многих патологических состояний. Несмотря на эволюцию биотехнологий, достижения фармацевтической промышленности и разнообразные современные инфузионные лекарственные средства, ни один из существующих кровезаменителей не способен восстановить функцию и жизнеспособность клеток. Гипоксия является одним из важнейших патогенетических факторов при различных экстремальных состояниях организма. Гипоксия может приводить к серьезным нарушениям работы энергетических систем клетки, что проявляется блокированием развития гликолиза, дефицитом окислительных субстратов и как следствие последующей гипогликемией и митохондриальными нарушениями «...нарушение функции митохондрий приводит к разрыву окислительного фосфорилирования и катастрофическим изменениям на митохондриальных мембранах, а частично активируется транскрипционный фактор, индуцирующий гипоксию, выраженный через три изоформы белка – HIF-1, HIF-2 и HIF-3; значение этих транскрипционных факторов оценено у человека и животных...»¹. С учётом вышеизложенного, совершенствование патогенетических механизмов действия местных кровезаменителей и эффективности их применения при экстремальных состояниях является одной из фундаментальных и актуальных задач современной медицины.

В мире ведется ряд целевых исследований, направленных на совершенствование патогенетических механизмов местных кровезаменителей и эффективности их применения при экстремальных состояниях. В этой области особое значение имеют исследования, посвящённые оценке влияния препарата

¹ Lukyanova L.D., Kirova Y.I., Germanova E.L. The role of succinate in regulation of immediate HIF-1 α expression in hypoxia //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2018. – Vol. 164. – №. 3. – С. 298-303

«Реоманнисол» на эндогенную интоксикацию, биохимические показатели, гемодинамику, функцию почек и выживаемость экспериментальных животных, пострадавших от ожогового шока, острого алкогольного и гелиотринового отравлений, а также на разработку модифицированных мероприятий, направленных на оценку влияния кровезаменителей на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при указанных патологических состояниях.

В нашей стране предпринимаются меры по развитию системы здравоохранения и приведению медицинской отрасли в соответствие с мировыми стандартами, в том числе направленными на раннюю диагностику, лечение и профилактику различных соматических заболеваний. В этой связи, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития «Новый Узбекистан» на 2022–2026 годы, определены задачи по повышению уровня медицинского обслуживания населения на новый этап, включая «...повышение качества предоставления квалифицированной помощи населению на уровне первичной медико-санитарной помощи...»². Исходя из этих задач, проведение исследований по совершенствованию патогенетических механизмов кровезаменяющего препарата «Реоманнисол» и эффективности его применения при экстремальных состояниях является целесообразным.

Данное исследование в определенной степени служит реализации задач, обозначенных в Указах и постановлениях Президента Республики Узбекистан: от 28 января 2022 года № УП–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», от 12 ноября 2020 года № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», от 28 июля 2021 года № ПП №-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики – «Медицина и фармакология».

²Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Ряд научных исследований, направленных на оценку патогенетических механизмов действия кровезаменителя «Реоманнисол» и эффективности его применения в крайних случаях, осуществляется в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: United States Military Academy; Long Island University; Virginia Polytechnic Institute and State University; Oregon Health & Science University; Texas Tech University Health Sciences Center, University of California San Diego, University of Johns Hopkins (США); University of Cologne (Германии); Aristotle University of Thessaloniki (Греция); Health Research Institute of Santiago de Compostela; Universitario "Virgen de la Arrixaca; Universidad de Cantabria (Испании); University of Radboud (Нидерландия); Sheikh Zayed Hospital (Пакистан); University of Toronto (Канада); University of Copenhagen (Дании); University of Kyoto (Японии); University of Tianjin, University of Beijing, Wenzhou Medical University, University of Hong Kong (Китай); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Узбекистан).

В результате научных исследований, проведенных для научного обоснования патогенетических механизмов действия кровезаменителя «Реоманнисол» и эффективности его применения в крайних случаях, был получен ряд результатов, в том числе: роль массового переливания крови и его специфические свойства в предотвращении чрезмерной кровопотери в результате травмы были доказаны Кёльнским университетом (Германия); Военная академия США разработала кровезаменители, эритроцитарные и тромбоцитарные заменители для солдат, терявших кровь во время военных кампаний; Научно-исследовательский институт здравоохранения Сантьяго-де-Компостела (Испания) разработал методику оценки роли модели изменений функции гематоэнцефалического барьера, вызванных маннитолом, при хронической дисфункции мелких сосудов в прижизненной магнитно-резонансной диагностике; Разработан подход к оценке восстановления легких после травм с использованием молекулярных, иммунологических, гуморальных и биоинженерных методов (Перинатальный институт (Великобритания); (Университет Катании, Италия); разработана процедура оценки патогенетических механизмов действия кровезаменителя «Реоманнисол» и эффективности его применения в крайних случаях (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, (Узбекистан).

В мире проводятся научные исследования по направлению патогенетические механизмы кровезамещающего средства «Реоманнисол» и эффективность его применения при

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации осуществлен на основе сайтов: www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz .

экстремальных состояниях: в эксперименте была разработана процедура оценки эффективности «Реоманнисола» в модели острой смертельной кровопотери при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях на морфологические изменения в печени, гемодинамических показателях, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и состоянии антиоксидантной системы в сердце, в клинических исследованиях разработаны методы оценки эффективности фармакологической коррекции гемодинамических, физиологических нарушений и толерантности кровезаменителя «Реоманнисол».

Степень изученности проблемы. На протяжении многих лет научные исследования, проводимые в ведущих научных центрах по всему миру, направлены на поиск новых инфузионных и трансфузионных препаратов, способных восстанавливать функцию крови при экстремальных состояниях (Л.В. Усенко 2016). Несмотря на развитие биотехнологий и достижения фармацевтической промышленности, современные инфузионные препараты – плазмо- и кровезаменители, способные корректировать жизненно важные показатели гомеостаза: гемодинамику, гемореологические свойства, регуляцию рН крови и ее агрегационного состояния, а также детоксикационные свойства, – не в полной мере отвечают современным требованиям. К сожалению, кровезаменителей, восстанавливающих клеточную функцию и жизнеспособность, до сих пор не существует (Фаязов А.Д. и др. 2019; Cherniy V. 2015; Peck M., Jeng J., Moghazy A. 2016). В этой связи в последние годы большое внимание уделяется разработке и созданию многофункциональных препаратов, способных корректировать весь комплекс изменений, происходящих при экстремальных состояниях, восстанавливать клеточную энергию и окислительный метаболизм, а также восстанавливать структуру, и были выявлены особенности их воздействия на клетки (Лысенко В.И. 2020; Орлов Ю.П., Свиридов С.В., Какуля Е.Н. 2021; Osada-Oka M. et al. 2019; Terraneo L. et al. 2017). При инфузионной терапии экстремальных состояний большое значение обычно придается физиологическим растворам (Rasmussen K.C., Secher N.H., Pedersen T. 2016). Свойства препаратов, содержащим аскорбат, в частности, изучен их антиоксидантный и антигипоксический потенциал при различных патологиях, включая экстремальные состояния, доказаны, а также эффективность применения препаратов, содержащих аскорбат, при термических ожогах различной степени тяжести. Различные авторы исследовали влияние аскорбата на процессы перекисного окисления липидов и свободнорадикального окисления (СРО) (Nakajima M, 2019), а его антиоксидантные и антигипоксические свойства также изучались в клинических исследованиях. Исследователи изучали свойства этилметилгидроксипиридинсукцината (Мексидола), обладающего широким спектром адаптогенных свойств, включая антиоксидантное, антигипоксическое и мембранотропное действие (Ивкин Д.Ю. и др. 2020; Каширин А.О. и др. 2021; Hoa N.T. et al. 2022; Karmanova E.E. et al.

2020; Voronina T.A. et al. 2022). При экстремальных состояниях восстановление функции почек, с помощью осмодиуретиков маннита и сорбита, не всегда обосновано (Van de Laar S.C. et al. 2021; Zuo T., Glumcher F.S., Dubrov S.O. 2020). Однако их применение, как известно, приводит к потере воды и электролитов, которую необходимо компенсировать. В связи с этим были разработаны кристаллоидные кровезаменители, в том числе осмодиуретики, содержащие сорбитол (реосорбилакт, осмостерил, литостерил), но мочегонный эффект большинства из них недостаточно выражен при экстремальных состояниях, кроме того, они не обладают антиоксидантным действием (Матвеев А.В. 2018; Мыльников П.Ю. и др. 2018; Черний В.И., Собанская Л.А. 2020; Kodiralieva F.A. et al., 2020; Konovchuk V.M., Andrushchak A.V. 2018; Rakhmanberdyeva R. K. et al. 2019). При экстремальных состояниях, сопровождаемых развитием шока, смертность при которых может достигать 54,3%, растворы, содержащие сорбитол, неспособны уменьшать отек мозга, не обладают выраженными осмодиуретическими свойствами, необходимыми при развитии терминальной стадии шока и невровазкулярных вмешательствах и не обладают нефропротективными свойствами, столь необходимыми при оперативных вмешательствах (Zuo T., Glumcher F.S., Dubrov S.O. 2020). Применение их ограничивается обратимыми процессами, развивающихся при шоке. В более тяжелых стадиях шока, применение известных кровезаменителей осмодиуретического действия, содержащих сорбитол, таких как сорбилакт и реосорбилакт нецелесообразно.

В Узбекистане проводится ряд научных исследований, направленных на предотвращение и поиск решений патофизиологических изменений, происходящих в организме при различных критических состояниях (Х.Я.Каримов и др. 2018; Л.И. Шевченко, Х.Я. Каримов и др. 2019), однако патогенетические механизмы действия кровезаменителя «Реоманнисол» и его влияние на эффективность применения при экстремальных состояниях до сих пор не изучены.

Невозможность воздействия с помощью существующих кровезаменителей на структуру и функции клеток и повышать их энергетический потенциал при терминальных состояниях послужило основанием для создания комплексного оригинального кровезаменителя, который по своим целевым, специфическим свойствам превосходит все существующие аналоги. Исходя из этого, нами разработан новый отечественный инфузионный препарат «Реоманнисол», в состав которого входят биологически активные компоненты: антигипоксанта биоэнергетического действия и антиоксидант-осмодиуретик, обладающий антиоксидантной, диуретической и детоксицирующей активностью и гемореологическим действием.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения,

где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательских грантов Научно-исследовательского института Гематологии и переливания крови: прикладного проекта № АДСС 15.14.5 на тему «Разработка оригинального полифункционального кровезаменителя для инфузионной терапии экстремальных состояний» (2015–2017) и инновационного проекта за 2017-2018 годы №И-СС-2017-6-16 «Освоение технологии промышленного производства оригинального отечественного кровезаменителя «Реоманнисола» и внедрение его в медицинскую практику здравоохранения Республики Узбекистан».

Цель исследования – определить патогенетические механизмы действия нового кровезаменителя «Реоманнисол» при ожоговом шоке, различных интоксикациях (алкогольной и гелиотриновой) и смертельной кровопотере.

Задачи исследования:

определить влияние реоманнисола на эндогенную интоксикацию, биохимические показатели, гемодинамику, функцию почек и выживаемость животных при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях в эксперименте;

оценить воздействие препарата «Реоманнисол» на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы при экспериментальном ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях;

установить действие препарата «Реоманнисол» на индикатор гипоксии (гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 α)) при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях в эксперименте;

установить влияние реоманнисола на морфологические изменения печени при экспериментальном ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях;

дать оценку эффективности действия реоманнисола на модели острой смертельной кровопотери (ОСК) на гемодинамические показатели, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в сердце.

В качестве объекта исследования в экспериментальной части исследования основная группа состояла из 365 крыс с массой тела 0,18-0,20 кг. В клинической части представлены результаты обследования 120 больных, проходивших лечение в стационарах Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и Республиканского специализированного научно-практического центра нейрохирургии .

В качестве предмета исследования рассматриваются кровь, миокард и печень подопытных животных в ходе экспериментальных исследований, показатели крови и инструментальных исследований пациентов в клинических испытаниях, измерение физических и инструментальных, индивидуальных показателей гемодинамики, биохимические методы анализа объема диуреза и функции почек, степени эндогенной интоксикации, интенсивности перекисного

окисления липидов и липидного обмена. интенсивности перекисного окисления, провоцирующего гипоксию фактора (HIF-1 α), получены материалы для оценки гистоморфоструктуры ткани печени животных.

Методы исследования. В исследовании был использован ретроспективный анализ, инструментальные, биохимические, иммуноферментные, морфологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на экспериментальных моделях ожогового шока, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикаций доказано, что кровезаменитель «Реоманнисол» существенно снижает выраженность эндогенной интоксикации, нормализует биохимические и физиологические показатели, улучшает функцию почек и достоверно повышает выживаемость подопытных животных;

доказаны антигипоксанта свойства кровезаменителя «Реоманнисол» в условиях ожогового шока, отравления алкоголем и гелиотрином, в том числе способствующие восстановлению уровня HIF-1 α и других маркеров гипоксического ответа, а также активирующие клеточные механизмы адаптации к гипоксии;

доказаны патофизиологические механизмы антиоксидантного действия «Реоманнисола», а также, что входящие в его состав натрия сукцинат (энергетический субстрат и митохондриальный активатор) и маннит (антиоксидант и осмопротектор) эффективно тормозят процессы перекисного окисления липидов, нормализуют активность антиоксидантной системы;

установлен органо-защитный механизм действия кровезаменителя «Реоманнисол» на уровне миокарда при острой смертельной кровопотере, предотвращающий развитие окислительной деструкции кардиомиоцитов и повышающий активность антиоксидантных ферментов;

доказана способность кровезаменителя «Реоманнисол» быстро и эффективно восстанавливать морфологические изменения в печени при ожоговом шоке, остром отравлении алкоголем и гелиотрином, быстрое восстановление гепатоцитов за счет его выраженного детоксикационного и гепатопротекторного действия, усиление метаболических процессов в цитоплазме гепатоцитов.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

оценен механизм действия кровезаменителя «Реоманнисол», его антиоксидантное, антигипоксическое, детоксифицирующее и мочегонное действие;

применение кровезаменителя «Реоманнисол» привело к быстрому восстановлению функционального состояния печени, снижению уровня эндогенной интоксикации, восстановлению физиологических и биохимических показателей при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотропной интоксикации;

В экспериментальных условиях кровезаменитель

«Реоманнисол» позволил избежать выраженного антигипоксантажного и антиоксидантного действия при различных экстремальных состояниях (острая летальная кровопотеря, ожоговый шок и интоксикации);

оценена эффективность и безопасность применения кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике;

были представлены обоснования инфузионной терапии и оценена эффективность кровезаменителя «Реоманнисол» при экстремальных состояниях.

Достоверность результатов исследования определяется теоретическими подходами и методами, использованными в работе, методологической обоснованностью проведенных исследований, достаточным подбором материала, современностью применяемых методов, патогенетическими механизмами кровезаменителя «Реоманнисол» на основе клинических, лабораторных, иммуноферментных, инструментальных, морфологических и статистических методов, один из которых дополняет другой, и спецификой эффективности его применения при экстремальных состояниях, сравнение с международным и местным опытом, заключение, обосновывается подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования состоит в том, что патогенетические механизмы эффективности нового кровезаменителя «Реоманнисол» при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях и острой смертельной кровопотере изучались экспериментально и в клинике. Результаты, полученные в работе, свидетельствуют об эффективности нового кровезаменителя «Реоманнисол» и целесообразности его применения при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях, где показано его коррекционное действие на эндогенную интоксикацию, биохимические, физиологические показатели, функцию почек, повышение выживаемости животных. Высокая эффективность препарата «Реоманнисол» по сравнению с препаратом «Реосорбилакт» объясняется введением в состав кровезаменителя «Реоманнисол» антиоксидантного комплекса, обладающего биоэнергетической активностью, способного восстанавливать клеточный метаболизм на клеточном уровне и, следовательно, их жизнедеятельность.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при применении «Реоманнисола» в эксперименте необходимо учитывать фактор HIF-1 α , провоцирующий гипоксию, процессы перекисного окисления липидов и коррекцию состояния антиоксидантной системы при ожоговом шоке, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикации, одним из важных механизмов действия «Реоманнисола» является окислительное повреждение миокарда при острой фатальной кровопотере, активная защита от деструкции и повышение активности ферментов

антиоксидантной системы, при применении «Реоманнисола» пациенты должны иметь возможность коррекции гемодинамических и физиологических параметров и хорошей переносимости в послеоперационных условиях в клинике, свидетельство о регистрации лекарственного средства №DV/M 03262/06/20 и разрешение на выпуск в производство и внедрение в медицинскую практику кровезаменителя «Реоманнисол» получено из государственного учреждения «Центр обеспечения безопасности фармацевтической продукции».

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию патогенетических механизмов кровезаменителя «Реоманнисол» и эффективности его применения при экстремальных состояниях внедрено:

первая научная новизна: на экспериментальных моделях ожогового шока, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикаций доказано, что кровезаменитель «Реоманнисол» существенно снижает выраженность эндогенной интоксикации, нормализует биохимические и физиологические показатели, улучшает функцию почек и достоверно повышает выживаемость подопытных животных, были включены в содержание методических рекомендаций «Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой смертельной кровопотере», утвержденных Министерством здравоохранения 9 декабря 2021г. №8н-р/1256, и «Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового многофункционального кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике», утвержденных 30 ноября 2020 г. № 8н-р/510. Данное предложение было реализовано на практике приказами № 164-И от 05.12.2024 года Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, № 2-А/Ф от 03.01.2025 года Наманганского областного многопрофильного медицинского центра, № 2 от 07.02.2025 года ООО «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» и № 219 от 04.04.2025 года Ташкентского фармацевтического института (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 июля 2025 года № 22/17). *Социальная эффективность:* механизм действия кровезаменителя «Реоманнисол», его антиоксидантное, антигипоксическое, детоксицирующее и мочегонное действие на экспериментальной модели ожогового шока, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикациях, способен значительно снизить тяжесть эндогенной интоксикации, корректировать изменения биохимических и физиологических показателей, улучшить функции почек и выживаемость опытных животных, что позволило оценить его эффективное влияние на восстановление организма. *Экономическая эффективность:* в экспериментальной модели ожогового шока, острой алкогольной и гелиотриновой интоксикации кровезаменитель «Реоманнисол» по сравнению с аналогом, кровезаменителем «Реосорбилакт», разница в суточном применении

достигала экономии 10972 тыс. сум, в расчете за дни временной утраты трудоспособности – 66000 сум, с суточной оплатой за день пребывания в стационаре - 105 тыс. сум, в среднем 1050000 сум за 10 дней. По отношению к традиционному лечению новая тактика лечения позволила сэкономить в среднем 31680000 сумов;

вторая научная новизна: доказаны антигипоксикантные свойства кровезаменителя «Реоманнисол» в условиях ожогового шока, отравления алкоголем и гелиотрином, в том числе способствующие восстановлению уровня HIF-1α и других маркеров гипоксического ответа, а также активирующие клеточные механизмы адаптации к гипоксии были включены в содержание методических рекомендаций «Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой смертельной кровопотере», утвержденных Министерством здравоохранения 9 декабря 2021г. №8н-р/1256, и «Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового многофункционального кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике», утвержденных 30 ноября 2020 г. № 8н-р/510. Данное предложение было реализовано на практике приказами № 164-И от 05.12.2024 года Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, № 2-А/Ф от 03.01.2025 года Наманганского областного многопрофильного медицинского центра, № 2 от 07.02.2025 года ООО «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» и № 219 от 04.04.2025 года Ташкентского фармацевтического института (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 июля 2025 года № 22/17). *Социальная эффективность:* антигипоксические свойства кровезаменителя «Реоманнисол» в условиях ожогового шока, отравления алкоголем и гелиотрином, способствуют восстановлению уровней HIF-1α и других маркеров реакции гипоксии, активизируют клеточные механизмы адаптации к гипоксии, позволили разработать методы ранней диагностики и лечения заболевания. *Экономическая эффективность:* в условиях ожогового шока, интоксикации алкоголем и гелиотрином кровезаменитель «Реоманнисол» по сравнению с аналогом, кровезаменителем «Реосорбилакт», разница в суточном применении достигала экономии 10972 тыс. сум, в расчете за дни временной утраты трудоспособности – 66000 сум, с суточной оплатой за день пребывания в стационаре - 105 тыс. сум, в среднем 1050000 сум за 10 дней. По отношению к традиционному лечению новая тактика лечения позволила сэкономить в среднем 31680000 сумов;

третья научная новизна: доказаны патофизиологические механизмы антиоксидантного действия «Реоманнисола», а также, что входящие в его состав натрия сукцинат (энергетический субстрат и митохондриальный активатор) и маннит (антиоксидант и осмопротектор) эффективно тормозят процессы перекисного окисления липидов, нормализуют активность антиоксидантной системы были включены в содержание методических рекомендаций «Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой

смертельной кровопотере», утвержденных Министерством здравоохранения 9 декабря 2021г. №8н-р/1256, и «Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового многофункционального кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике», утвержденных 30 ноября 2020 г. № 8н-р/510. Данное предложение было реализовано на практике приказами № 164-І от 05.12.2024 года Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, № 2-А/Ғ от 03.01.2025 года Наманганского областного многопрофильного медицинского центра, № 2 от 07.02.2025 года ООО «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» и № 219 от 04.04.2025 года Ташкентского фармацевтического института (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 июля 2025 года № 22/17). *Социальная эффективность:* патофизиологические механизмы антиоксидантного действия кровезаменителя «Реоманнисол», а также входящие в его состав сукцинат натрия (энергетический субстрат и активатор митохондрий) и маннит (антиоксидант и осмопротектор), эффективно замедляющие процессы перекисного окисления липидов, путем порядка нормализации активности антиоксидантной системы доказали возможность ранней диагностики и разработки процедур лечения заболевания. *Экономическая эффективность:* кровезаменитель «Реоманнисол» по сравнению с аналогом, кровезаменителем «Реосорбилакт», разница в суточном применении достигала экономии 10972 тыс. сум, в расчете за дни временной утраты трудоспособности – 66000 сум, с суточной оплатой за день пребывания в стационаре - 105 тыс. сум, в среднем 1050000 сум за 10 дней. По отношению к традиционному лечению новая тактика лечения позволила сэкономить в среднем 31680000 сумов;

четвертая научная новизна: доказаны патофизиологические механизмы антиоксидантного действия «Реоманнисола», а также, что входящие в его состав натрия сукцинат (энергетический субстрат и митохондриальный активатор) и маннит (антиоксидант и осмопротектор) эффективно тормозят процессы перекисного окисления липидов, нормализуют активность антиоксидантной системы, были включены в содержание методических рекомендаций «Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой смертельной кровопотере», утвержденных Министерством здравоохранения 9 декабря 2021г. №8н-р/1256, и «Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового многофункционального кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике», утвержденных 30 ноября 2020 г. № 8н-р/510. Данное предложение было реализовано на практике приказами № 164-І от 05.12.2024 года Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, № 2-А/Ғ от 03.01.2025 года Наманганского областного многопрофильного медицинского центра, № 2 от 07.02.2025 года ООО «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» и № 219 от 04.04.2025 года Ташкентского фармацевтического института

(Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 июля 2025 года № 22/17). *Социальная эффективность:* было высказано предположение, что кровезаменитель «Реоманнисол» при острой смертельной кровопотере, активно защищает кардиомиоциты от окислительного разрушения и позволяет проводить раннюю диагностику и лечение заболевания за счет разработки органосохраняющего механизма, который проявляется на уровне миокарда и повышает активность антиоксидантных ферментов. *Экономическая эффективность:* при применении кровезаменителя «Реоманнисол» по сравнению с аналогом, кровезаменителем «Реосорбилакт», разница в суточном применении достигала экономии 10972 тыс. сум, в расчете за дни временной утраты трудоспособности – 66000 сум, с суточной оплатой за день пребывания в стационаре - 105 тыс. сум, в среднем 1050000 сум за 10 дней. По отношению к традиционному лечению новая тактика лечения позволила сэкономить в среднем 31680000 сумов;

пятая научная новизна: доказана способность кровезаменителя «Реоманнисол» быстро и эффективно восстанавливать морфологические изменения в печени при ожоговом шоке, остром отравлении алкоголем и гелиотрином, быстрое восстановление гепатоцитов за счет его выраженного детоксикационного и гепатопротекторного действия, усиление метаболических процессов в цитоплазме гепатоцитов, были включены в содержание методических рекомендаций «Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой смертельной кровопотере», утвержденных Министерством здравоохранения 9 декабря 2021г. №8н-р/1256, и «Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового многофункционального кровезаменителя «Реоманнисол» в клинической практике», утвержденных 30 ноября 2020 г. № 8н-р/510. Данное предложение было реализовано на практике приказами № 164-л от 05.12.2024 года Хорезмского областного многопрофильного медицинского центра, № 2-А/Ф от 03.01.2025 года Наманганского областного многопрофильного медицинского центра, № 2 от 07.02.2025 года ООО «Farmatsiya-Innovatsiya Markazi» и № 219 от 04.04.2025 года Ташкентского фармацевтического института (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 17 июля 2025 года № 22/17). *Социальная эффективность:* способность кровезаменителя «Реоманнисол» быстро и эффективно восстанавливать морфологические изменения в печени при ожоговом шоке, острых интоксикациях алкоголем и гелиотрином, его сильная детоксикация и быстрое восстановление гепатоцитов под действием гепатопротектора, усиление метаболических процессов в цитоплазме гепатоцитов позволили разработать методы ранней диагностики и лечения заболевания, подтверждающих повышенный метаболический эффект. *Экономическая эффективность:* при применении кровезаменителя «Реоманнисол», по сравнению с

аналогом, кровезаменителем «Реосорбилакт», разница в суточном применении достигала экономии 10972 тыс. сум, в расчете за дни временной утраты трудоспособности – 66000 сум, с суточной оплатой за день пребывания в стационаре - 105 тыс. сум, в среднем 1050000 сум за 10 дней. По отношению к традиционному лечению новая тактика лечения позволила сэкономить в среднем 31680000 сумов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано в общей сложности 23 научные работы, из которых 10 статей опубликованы в научных изданиях, в том числе 8- в республиканских и 2- в зарубежных журналах, которые рекомендованы для публикации основных научных результатов диссертаций Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 186 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная значимость полученных данных, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние изученности патогенеза некоторых экстремальных состояний и проблемы эффективности инфузионной терапии»** представлены общие сведения об особенностях патогенеза некоторых экстремальных состояний, механизмах возникновения и развития ожогового шока, алкогольной интоксикации, гелиотриновой интоксикации, острой смертельной кровопотери и подробно рассмотрены пути коррегирующей терапии при экстремальных состояниях.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методология оценки эффективности и исследования механизма действия кровезаменителя «Реоманнисол» на доклиническом и клиническом этапах исследований»**, освещены объекты и методы исследования. Приведены подробные данные о дизайне доклинического и клинического исследований. Предоставлены сведения об экспериментальных моделях ожогового шока, острой алкогольной

интоксикации, интоксикации гелиотрином, модели острой смертельной кровопотери.

Модель ожогового шока (I серия). Эксперименты выполнены на 102 крысах массой 180-200 г под этаминаловым наркозом. У крыс воспроизводили модель ожогового шока наложением на кожные покровы животного в области спины пластинки из меди, нагретой до 200^oС, размерами 3х3 см на 50-55 секунд (Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. 2016). После наступления ожогового шока через 1 час начинали лечение препаратом: «Реосорбилакт» (в группах «сравнения») в течение 5 дней по 40 мл/кг и «Реоманнисол» (в «опытных» группах) – 5 дней в дозе 40 мл/кг. На 3-и и на 5-е сутки после начала терапии изучаемыми препаратами проводили забор биоматериала для изучения исследуемых параметров в IIIa и IIIб группах (сравнения) и в IVa и IVб группах (опытных) соответственно.

Модель острой алкогольной интоксикации (II серия). Экспериментальную острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) воспроизводили на 44 крысах массой 0,18-0,20 кг однократным введением раствора 40% этилового спирта внутривенно в сублетальной дозе, из расчета 20 мл на 1 кг массы тела, т.е. животному массой 180-200 г спирт вводили в объеме 3,8-4,0 мл (Алябьев Ф.В. и соавт. 2012). Инфузионную терапию проводили введением исследуемых препаратов крысам в хвостовую вену, в дозировке 5 мл на 1 кг массы тела на протяжении 5 дней.

Модель интоксикации гелиотрином (III серия). Экспериментальную гелиотриновую интоксикацию воспроизводили на крысах (n=57). Для эксперимента использовали крыс массой 0,18-0,20 кг. Острую гелиотриновую интоксикацию моделировали однократным введением подопытным животным 4% нейтрального раствора гелиотрина в сублетальной дозе 40мг/100г массы тела. Инфузионную терапию проводили введением исследуемых препаратов крысам в хвостовую вену, в дозировке 5 мл на 1 кг массы тела на протяжении 5 дней. Изучение эффективности действия препарата «Реоманнисол» проводили в сравнении с препаратом «Реосорбилакт» (Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б. 2021).

Модель острой смертельной кровопотери (IV серия). Экспериментальную острую смертельную кровопотерю моделировали на 162 крысах. Эксперимент проводили с соблюдением всех требований к гуманному обращению с животными – под этаминаловым наркозом. В качестве исходных данных были приняты результаты животных до кровопотери, включенные в I группу. Острую смертельную кровопотерю вызывали кровопусканием на протяжении 3-5 мин у крыс из сонной артерии (Еникеев Д.А., Нургалеева Е.А. и соавт. 2009). На фазе острой кровопотери, когда у большинства животных наступала клиническая смерть, определить изучаемые гемодинамические и физиологические показатели (АД, ОЦК, диурез, СКФ) было невозможно. Сразу же проводили оживление животных, введением исследуемых препаратов, из расчёта 40 мл на 1кг массы тела. В III

группе (группа сравнения 1) вводили физиологический раствор натрия хлорида (0,9% NaCl), в IV группе (группа сравнения 2) – «Реосорбилакт», а в V группе (группа опыта) – «Реоманнисол» соответственно. Сроки наблюдения за исследуемыми параметрами: 1ч, 1-е сутки (через 24 часа) и 3-и сутки (через 72 часа) постреанимационного периода.

Дизайн клинического исследования. Целью проведения клинических исследований препарата явилось изучение клинической эффективности и переносимости препарата «Реоманнисол» по полной (многоцентровой) программе в сравнении с эффективностью применения препаратом «Реосорбилакт», для выявления возможности рекомендации препарата для клинического применения в Республике Узбекистан. Аprobация проводилась в отделениях реанимации и интенсивной терапии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП), Республиканского специализированного научно-практического центра нейрохирургии (РСНПЦНХ). Препараты вводили внутривенно, капельно 1 раз в сутки на протяжении трёх суток.

Предоставлена информация об использованных в исследовании методах исследования: определения гемодинамических показателей и функции почек, биохимических показателей, исследования интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы, исследования интенсивности перекисного окисления липидов и антиоксидантного статуса в крови и миокарде, определения степени эндогенной интоксикации, концентрации HIF-1 α , метод гистоморфологического исследования печени, а также методы исследования пациентов при клинических исследованиях. Дается представление об использованных методах статистической обработки полученных данных и критерии статистической достоверности.

В третьей главе диссертации **«Изучение влияния препарата «Реоманнисол» при некоторых экстремальных состояниях в эксперименте на функциональные показатели организма»** представлены результаты экспериментальных исследований воздействия препарата «Реоманнисол» при экспериментальном ожоговом шоке, острой алкогольной интоксикации, при гелиотриновой интоксикации, острой смертельной кровопотере.

Было исследовано **влияние препарата «Реоманнисол» при экспериментальном ожоговом шоке.** По результатам проведённых исследований было показано эффективное восстановление, изменённых при экспериментальной ожоговой травме показателей. Инфузия реоманнисола в IVб группе на 5-е сутки приводила к снижению концентрации HIF-1 α в 2,0 раза ($p < 0,05$), что было ниже на 27,3% ($p < 0,05$), чем после инфузии реосорбилакта на том же сроке (5-е сутки).

Сравнение с результатом после введения реосорбилакта на 5-е сутки в IIIб группе показало, что общий антиоксидантный статус (ОАС) в IVб группе был выше на 37,9%, активность каталазы была выше на

29,1%, СОД – на 46,1%, глутатионпероксидазы – на 38,9%. Активность глутатионредуктазы в IVб группе была на 14,9% ниже, чем в IIIб группе (см. рис. 1).

После инфузии реоманнисола выжило 8 из 10 животных ($p < 0,05$), а после применения реосорбилакта – 5 из 10 ($p < 0,05$). Таким образом, при лечении экспериментального ожогового шока препаратом «Реоманнисол» в IVб группе выживаемость животных была на 30% выше, чем в IIIб группе, в которой проводили лечение препаратом «Реосорбилакт».

Было исследовано влияние препарата «Реоманнисол» при острой алкогольной интоксикации. В наших исследованиях на модели острой алкогольной интоксикации было установлено, что под действием реоманнисола в IV группе происходило восстановление и повышение значения показателей антиоксидантной системы.

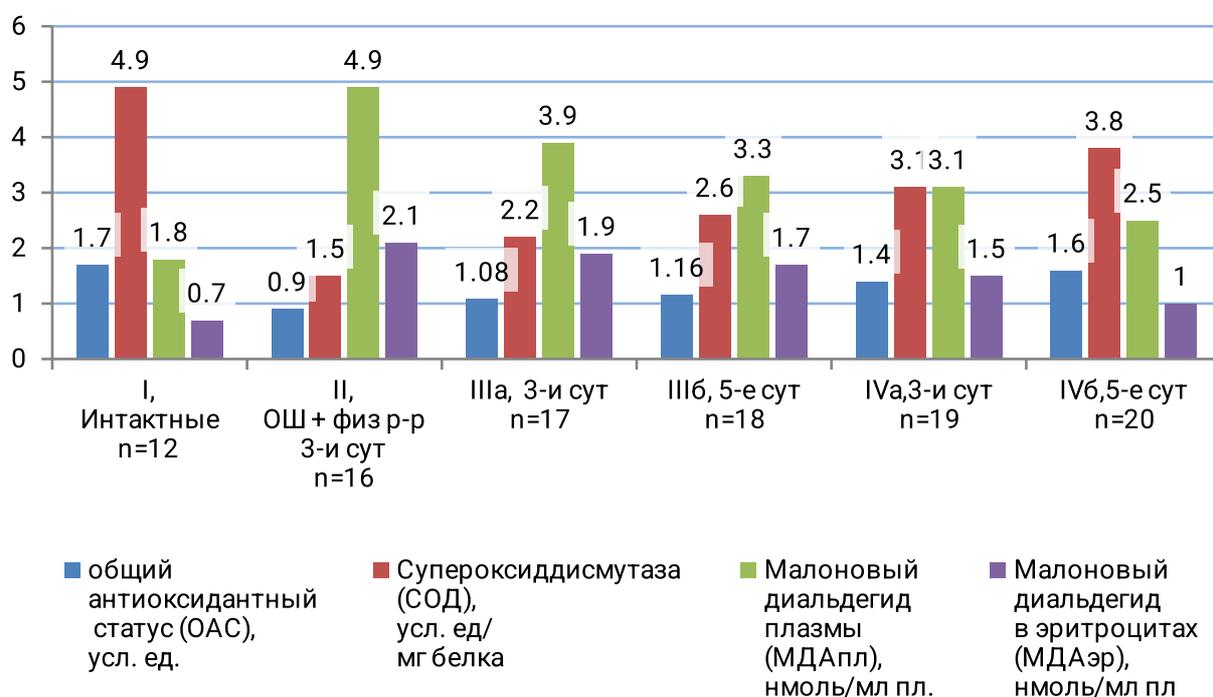


Рисунок 1. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при ожоговом шоке и после инфузии препаратов у крыс

По сравнению с эффектом от лечения препаратом «Реосорбилакт», после применения препарата «Реоманнисол» уровень общего антиоксидантного статуса был выше на 15,4% ($p < 0,05$), активность каталазы – выше на 13,7% ($p < 0,05$), СОД – выше на 21,0% ($p < 0,05$), глутатионпероксидазы – выше на 21,4% ($p < 0,05$). Активность глутатионредуктазы была ниже на 10,7% ($p < 0,05$). Полученные результаты доказывают высокую эффективность реоманнисола в коррекции антиоксидантной системы при острой

алкогольной интоксикации.

Продолжительность гексеналового сна при алкогольной интоксикации во II группе увеличилась в 1,9 раза. После инфузии препарата сравнения «Реосорбилакт» в III группе время гексеналового сна сократилось в 1,5 раза, а после применения препарата «Реоманнисол» в IV группе - в 1,8 раза.

Было исследовано **влияние препарата «Реоманнисол» при гелиотриновой интоксикации**. Полученные результаты показали, что терапия гелиотриновой интоксикации Реоманнисолом в IV группе, по сравнению со II группой, снижала концентрацию HIF-1 α – в 1,9 раза ($p < 0,05$), в то же время, относительно III группы значение данного показателя было на 28,6% ниже ($p < 0,05$). Лечение реоманнисолом в IV группе, по сравнению со II группой достоверно повышало показатели антиоксидантной системы (АОС). После лечения препаратом «Реоманнисол», по сравнению с реосорбилактом общий антиоксидантный статус был выше на 25,0%, активность каталазы была выше на 58,6% ($p < 0,05$), СОД – на 75,0% ($p < 0,05$), глутатионпероксидазы – на 100,0% ($p < 0,05$). Отмечалось понижение активности глутатионредуктазы на 11,1% ($p < 0,05$) по сравнению с эффектом от лечения реосорбилактом. Применение при гелиотриновой интоксикации препарата «Реоманнисол» приводило к более выраженному восстановлению значений биохимических показателей, уменьшению активности процессов липопероксидации, повышению активности ферментов АОС, снижению до нормальных величин показателей эндогенной интоксикации и уменьшению продолжительности гексеналового сна. Новый кровезаменитель «Реоманнисол» оказывал более выраженное действие по сравнению с препаратом «Реосорбилакт».

В IV серии экспериментов было исследовано влияние препарата «Реоманнисол» на гемодинамику, биохимические показатели, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в сердце при острой смертельной кровопотере

Основной задачей данного раздела явилось оценка влияния препарата «Реоманнисол» на показатели гемодинамики, фактор гипоксии HIF-1 α , выживаемость животных, интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы в крови, печени и сердце при острой смертельной кровопотере. Результаты исследования, показали, что у крыс при снижении артериального давления (АД) до 0 мм рт. ст. в течение 3-5 мин значения ОЦК определить было невозможно. Животные находились в состоянии клинической смерти, у большинства из которых происходила остановка сердечной деятельности и дыхания. Изучение фактора гипоксии HIF-1 α показало, что после

моделирования острой кровопотери его содержание было выше в 2,9 раза ($p < 0,05$). На 3 сутки, у животных с острой смертельной кровопотерей после применения кровезаменителей содержание HIF-1 α было ниже после применения реоманнисола, и оно в этой группе сопоставимо со значениями в группе интактных животных. Характерно то, что уровень интенсивности ПОЛ в сердце крыс начинает снижаться уже на 1 час после применения реоманнисола в Vb группе, а на 3-е сутки в Vc группе уже достигал значений интактных животных, чего не наблюдалось при применении реосорбилакта, после применения, которого, даже через 3 суток, в IVc показатели перекисного окисления липидов не достигали исходного уровня. Уровень активности антиоксидантов в сердечной мышце имел минимальные значения через 1 час после начала оживления животных и восстанавливался на 1 сутки после применения реоманнисола, чего не наблюдалось при применении реосорбилакта и это доказывает, что реоманнисол обладает антиоксидантным действием (см. рис. 2).

Таким образом, «Реоманнисол» обладает гемодинамическими, выраженными антиоксидантными, антигипоксантами свойствами, восстанавливает метаболизм в клетках при острой смертельной кровопотере и проявляет дезинтоксикационный эффект.

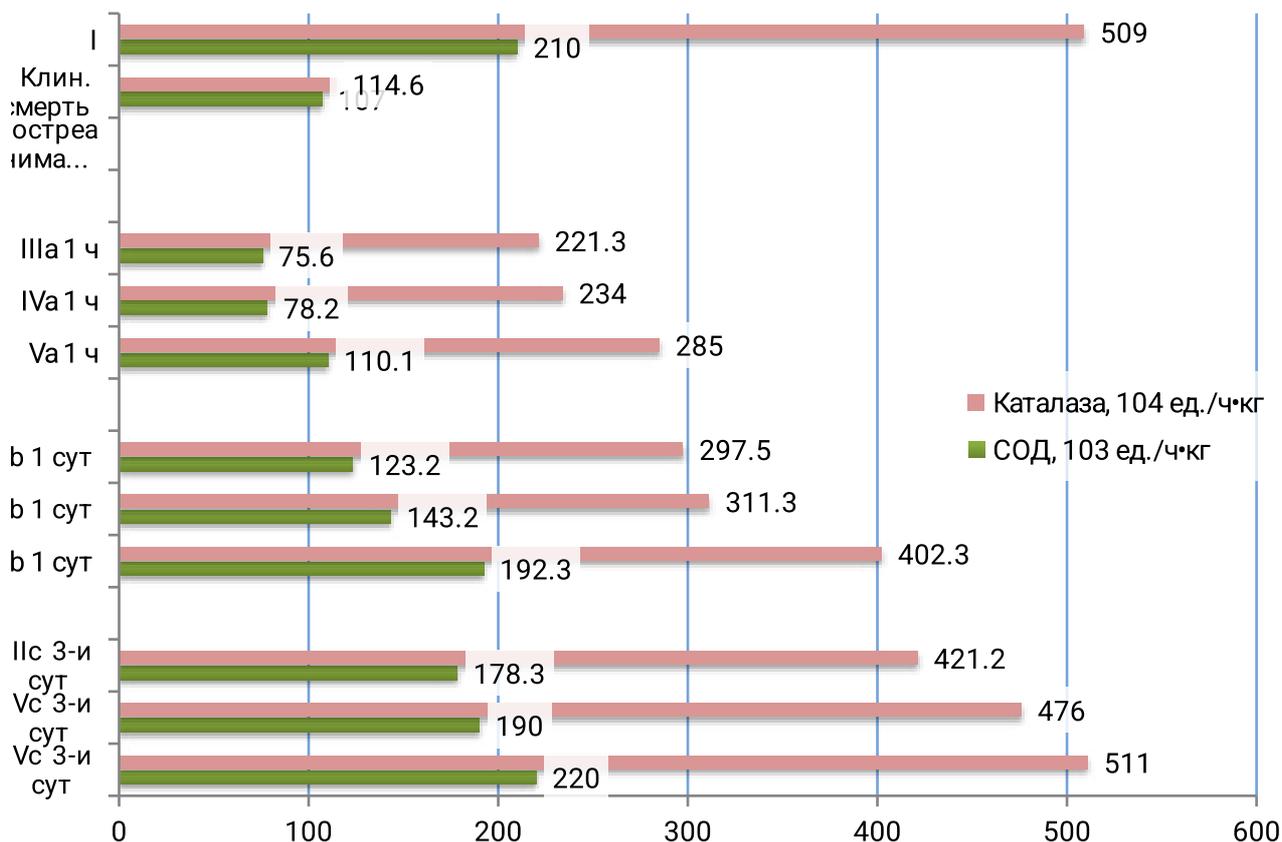


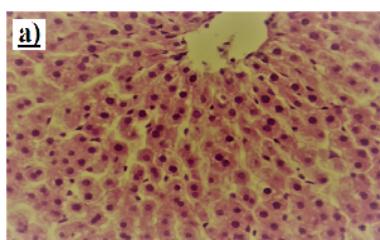
Рисунок 2. Состояние активности ферментов антиоксидантной

системы в сердце крыс при острой смертельной кровопотере (АД до 0 мм рт. ст.) и в восстановительном периоде

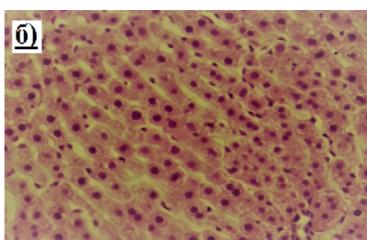
Выживаемость крыс после введения реосорбилакта составила 40% от общей численности животных, а после применения препарата «Реоманнисол» – 70%, что на 30% выше ($p < 0,05$). После лечения препаратом «Реоманнисол» продолжительность жизни животных была выше, относительно реосорбилакта на $3,3 \pm 0,1$ ч. Таким образом, новый полифункциональный кровезаменитель эффективно восстанавливает показатели гемодинамики, увеличивает выживаемость и продолжительность жизни животных в эксперименте, при моделировании острой смертельной кровопотери, он способен предотвращать глубокие изменения энергетического метаболизма. Это очень важно для сохранения клеточных функций по поддержанию механизмов срочной адаптации при экстремальных состояниях.

В четвертой главе диссертации «Изучение влияния препарата «Реоманнисол» при гелиотриновой и алкогольной интоксикациях, ожоговом шоке и острой смертельной кровопотере на морфологические показатели организма подопытных животных в эксперименте» представлены результаты эффективности применения препарата «Реоманнисол» на морфологические изменения печени при ожоговом шоке, острой алкогольной интоксикации и гелиотриновой интоксикации.

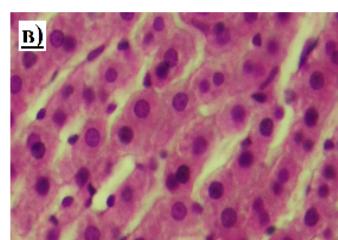
Исследование «Морфологических изменений в печени при ожоговом шоке, после лечения реоманнисолом» показало, что применение при ожоговом шоке препарата «Реоманнисол» стабилизировало гемодинамические нарушения, приводило к исчезновению дистрофических и некробиотических изменений гепатоцитов (см. рис. 3).



Исчезновение вакуолизации цитоплазмы, гипертрофия ядер гепатоцитов. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.



Балочное расположение гепатоцитов во II морфофункциональной зоне, клубочковое расположение в III морфофункциональной зоне дольки печени. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40.



Балочное расположение гепатоцитов и без каких-либо патологических изменений. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x100.

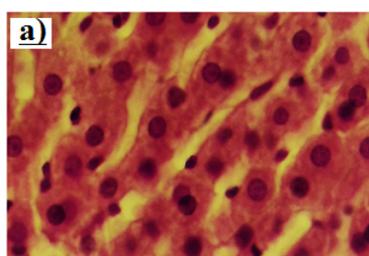
Рис.3. Гистоструктура ткани печени в группе животных с ожоговым шоком,

получавших лечение «Реоманнисолом»

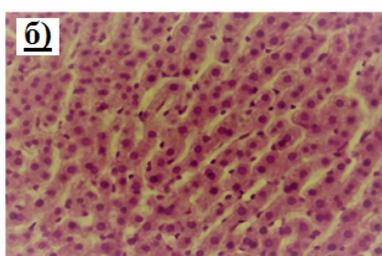
Результаты морфологического исследования печени после лечения экспериментальной острой алкогольной интоксикации препаратом «Реоманнисол» на 5-е сутки показало стабилизацию дисциркуляторных, дистрофических и деструктивных изменений в ткани печени.

В разделе «Морфологические изменения в печени при гелиотриновой интоксикации, после лечения реоманнисолом» на основании результатов морфологического исследования печени показано, что применение препарата «Реоманнисол» при экспериментальной гелиотриновой интоксикации предотвращает развитие нарушений липидного и углеводного обмена в виде исчезновения крупнокапельной жировой и гидropической дистрофии в гепатоцитах (см. рис. 4).

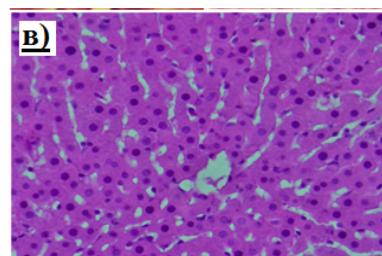
Изучение гистоструктуры печени показало, что во II и в III морфофункциональных зонах долек печени было установлено умеренное расширение синусоидов, гипертрофия купферовских клеток и наличие в пространстве Диссе единичных лимфоидных клеток. Сохранено балочное расположение гепатоцитов. При этом гепатоциты несколько набухшие, гипертрофированы за счет увеличения содержания в цитоплазме эозинофильной белковой массы, что свидетельствует об усилении белкового синтеза. Из-за нормализации липидного и углеводного обмена в цитоплазме гепатоцитов наблюдается исчезновение признаков жировой и гидropической дистрофии. Ядра гепатоцитов гипертрофированы и гиперхромазированы, имеются двуядерные клетки.



Гепатоциты гипертрофированы, цитоплазма эозинофильная, ядра гипертрофированы. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40



Во II и III морфофункциональных зонах, цитоплазма обогатена эозинофильной белковой массой. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x40



Умеренное расширение синусоидов, эозинофильное окрашивание цитоплазмы гепатоцитов. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: 10x100.

Рис.4. Гистоструктура ткани печени у животных с гелиотриновой интоксикацией, которым вводили «Реоманнисол» (IV группа)

В заключение необходимо отметить, что при лечении

гелиотриновой интоксикации препаратом «Реоманнисол» наблюдалось эффективное дезинтоксикационное, гепатопротекторное действие, которое сопровождалось исчезновением в гепатоцитах дистрофических, деструктивных и некробиотических изменений. В цитоплазме гепатоцитов наблюдалась нормализация метаболических процессов в виде замедления липидного и углеводного обмена, одновременно происходило усиление белкового обмена в виде заполнения эозинофильным белковым продуктом, вследствие чего размеры гепатоцитов увеличивались. Со стороны ядер также отмечалось усиление метаболизма, которое проявлялось в виде гипертрофии, гиперхромазии и появления ядрышек.

В пятой главе диссертации **«Исследование эффективности действия и переносимости Реоманнисола в клинической практике»** представлены результаты исследования эффективности применения препарата «Реоманнисол» на состояние отдельных показателей гемодинамики, некоторых физиологических показателей, при послеоперационных и прочих экстремальных состояниях в клинической практике.

Клинические исследования успешно были проведены в клиниках (РСНПЦНХ, РНЦЭМП), утвержденных ГУ «Центр безопасности фармацевтической продукции» при МЗ РУз. Результаты, проведенных клинических исследований у больных показали, что применение реоманнисола в экстремальных состояниях характеризовалось хорошей эффективностью и переносимостью. В целом эффективность изучаемых препаратов сравнима. Вместе с тем необходимо отметить, что применение препарата «Реосорбилакт» в 96,7% случаев было эффективным, как и препарат «Реоманнисол», который также проявлял высокую эффективность в 96,7% случаев. Отсутствие эффективности не отмечалось ни в одном случае. Очень хорошая переносимость в контрольной группе наблюдалась у 96,7% больных, в то время как в опытной группе у 93,3% больных. В опытной группе хорошая переносимость была отмечена у 6,6% пациентов. Неудовлетворительная переносимость не была отмечена ни в одном случае. Следовательно, по переносимости препарата сравниваемые группы сопоставимы. Проведенные исследования позволяют рекомендовать новый кровезаменитель «Реоманнисол» для клинического использования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему: **«Патогенетические механизмы и эффективность**

применения кровезаменителя «Реоманнисол» при экстремальных состояниях» сформулированы следующие выводы:

1. Проведенное комплексное исследование позволило установить, что полифункциональный кровезаменитель «Реоманнисол», обладая способностью регулировать транспорт электронов по дыхательной цепи, восстанавливает функционально-метаболическое состояние печени и почек, обуславливает снижение эндогенной интоксикации – снижение уровня индекса интоксикации – в 3,96 раза ($p < 0,05$), синдрома цитолиза (в 4,3 раза ($p < 0,01$), АСТ – в 4,8 раза ($p < 0,01$), холестаза – снижение уровня билирубина в 3,5 раза, воздействует на основные звенья патогенеза клеточных повреждений, увеличивает выживаемость животных на 30%, относительно группы сравнения, и продолжительность жизни животных при экстремальных состояниях: ожоговом шоке, гелиотриновой интоксикации и острой алкогольной интоксикации.

2. Установлено, что основным фармакологическим эффектом реоманнисола является его способность к восстановлению метаболизма, влиянию на свободно-радикальные процессы, которое приводит к подавлению процессов ПОЛ – снижению уровня МДА в 1,96 раза ($p < 0,05$), повышения исходно низких значений активности ферментов антиоксидантной системы: каталазы в 1,6 раза ($p < 0,05$), СОД – в 2,5 раза ($p < 0,05$), – при ожоговом шоке, а также при гелиотриновой и алкогольной интоксикациях. Антиоксидантный эффект реоманнисола был более выражен по сравнению с реосорбилактом: общий антиоксидантный статус был выше на 37,9%.

3. Показано, что фармакотерапия реоманнисолом при экстремальных состояниях приводит к снижению и стабилизации HIF-1 α – фактора гипоксии – в 2,0 раза ($p < 0,05$), цитопротективный эффект которого основан на влиянии на активность HIF-пролилгидроксилазы за счет янтарной кислоты и маннитола, чего не отмечалось при использовании препарата сравнения «Реосорбилакт» (HIF-1 α после применения реоманнисола был ниже на 27,3% ($p < 0,05$), чем после применения реосорбилакта)

4. Установлена эффективность реоманнисола в коррекции нарушений ткани печени, что подтверждено результатами гистоморфологических исследований структуры ткани печени, в частности показывающих, что лечение препаратом реоманнисол гелиотриновой интоксикации сопровождается исчезновением в гепатоцитах дистрофических, деструктивных и некробиотических изменений, усилением белкового обмена в виде заполнения эозинофильным белковым продуктом клеток печени, вследствие чего размеры гепатоцитов увеличивались, усиление метаболизма в виде гипертрофии, гиперхромазии ядер гепатоцитов и появления ядрышек, что также подтверждено динамикой показателей отражающих функциональную активность печени (АЛТ была ниже на 27,6% ($p < 0,05$), АСТ – на 20,5% ($p < 0,05$), а концентрации прямого, непрямого и общего билирубина – ниже на 27,6%, 25,0% и 25,8% ($p < 0,05$) относительно группы сравнения), а также восстановления

утраченного морфофункционального статуса при ожоговом шоке и острой алкогольной интоксикацией.

5. Установлено, что использование препарата «Реоманнисол» при острой смертельной кровопотере способствует более полному и стабильному восстановлению гемодинамических параметров (АД было выше на 21,4%, по сравнению с группой леченной реосорбилактом, ОЦК приближался к исходному уровню в обеих группах), снижению значения индикатора тяжести гипоксии (HIF-1 α – ниже на 38,9%), выраженности эндогенной интоксикации (снижению индекса интоксикации на 48,3%), эффективно замедляет процессы липопероксидации (снижение содержания МДА и Дкет было ниже на 23,9% ($p < 0.05$)) и восстанавливает ферментативную активность антиоксидантной системы кардиомиоцитов (СОД – на 34,3%, каталазы – на 29,2%), увеличивает выживаемость животных на 30% по сравнению с реосорбилактом.

6. Клинические исследования применения реоманнисола на фоне комплексной базовой терапии при экстремальных состояниях, в частности у пациентов находящихся в экстремальных и критических состояниях, в частности в послеоперационных состояниях по поводу черепно-мозговых травм, опухолей ЦНС, у пациентов с травмами (политравмами, сочетанными травмами, травматическими шоками, ушиванием ранений, разрывами селезенки, состояниями после оперативных вмешательств и прочих патологиях показали восстановление показателей гемодинамики, сатурации (до $98,4 \pm 0,16$ %) и общей эффективности (до 96,7%) и переносимости (до 95,7%).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 FOR AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

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

ALIMOV TIMUR RAUFOVICH

**PATHOGENETIC MECHANISMS AND EFFECTIVENESS OF USING THE
BLOOD SUBSTITUTE «REOMANNISOL» IN EXTREME CONDITIONS**

14.00.16 – Normal and pathological physiology

ABSTRACT

Doctor of Medical Sciences (DSc) dissertations

TASHKENT – 2026

The topic of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences (DSc) 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.DSc/Tib516.

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

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Karimov Hamid Yakubovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Azimova Sevara Bahodirovna Doctor of Medical Sciences, Professor
	Yariev Alisher Alimzhonovich Doctor of Medical Sciences
	Bakhovadinov Burkhoniddin Bakhoviddinovich Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia)
Leading organization:	Andijan State Medical Institute

The dissertation defense will take place on « ____ » _____ 2026 at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.03 at Tashkent State Medical University (Address: 100109, Tashkent, Farabi St., Building 2. Meeting room of the 1st academic building of Tashkent State Medical University. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: info@tashmeduni.uz).

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of Tashkent State Medical University (registered under No. ____). (Address: 100109, Tashkent, Farabi Street, Building 2. Tashkent State Medical University, Academic Building 2, Wing «B», Floor 1, Office 7. Tel./Fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent out on « ____ » 2025.

(register of mailing protocol No. ____ dated _____ 2025)

G.I. Shaikhova
Chairman of the Scientific Council for
Awarding Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov
Scientific Secretary of the Scientific Council
for Awarding Academic Degrees, Doctor of
Medical Sciences, Associate Professor

A.B. Saidov
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council for Awarding Academic

INTRODUCTION (Doctor of Medical Sciences (DSc))

The aim of the research work. To determine the pathogenetic mechanisms of action of the new blood substitute «Reomannisol» in burn shock, various intoxications (alcohol and heliotropin) and fatal blood loss.

Object of the study: the experimental part of the study consisted of 365 rats weighing 0.18-0.20 kg, and in the clinical part, the results of the examination of 120 patients treated in the hospitals of the Republican scientific center of emergency medical care and the Republican Specialized Scientific-Practical Center of Neurosurgery.

The scientific novelty of the study is as follows:

in the experimental model of burn shock, acute alcohol and heliotrin intoxication, blood substitute «Reomannisol» has been proven to significantly reduce the severity of endogenous intoxication, normalize biochemical and physiological indicators, improve kidney function, and reliably increase the survival rate of experimental animals;

The antihypoxant properties of the blood substitute «Reomannisol» in conditions of burn shock, alcohol and heliotrin poisoning have been proven, including helping to restore the level of HIF-1 α and other markers of hypoxia response, and activating cellular mechanisms of adaptation to hypoxia.;

The pathophysiological mechanisms of the antioxidant action of the drug «Reomannisol» have been proven, as well as the fact that sodium succinate (an energy substrate and mitochondrial activator) and mannitol (an antioxidant and osmoprotector) included in its composition effectively inhibit lipid peroxidation processes and normalize the activity of the antioxidant system;

The organ-protective mechanism of action of the blood substitute «Reomannisol» at the myocardial level during acute fatal blood loss has been established, preventing the development of oxidative destruction of cardiomyocytes and increasing the activity of antioxidant enzymes;

The ability of blood substitute «Reomannisol» to quickly and effectively restore morphological changes in the liver in case of burn shock, acute alcohol and heliotrin poisoning, rapid recovery of hepatocytes due to its strong detoxification and hepatoprotective effect, and strengthening of metabolic processes in the cytoplasm of hepatocytes have been proven.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the pathogenetic mechanisms of the blood substitute «Reomannisol» and the improvement of its effectiveness in extreme cases:

The first scientific novelty: the blood substitute «Rheomannisol» in an experimental model of burn shock, acute alcohol and heliotrin intoxication has been proven to significantly reduce the severity of endogenous intoxication, normalize biochemical and physiological indicators, improve

kidney function, and significantly increase the survival rate of experimental animals. The proposals were incorporated into the content of the methodological recommendations «Method of correcting hypoxia and the antioxidant system in acute fatal blood loss», approved by Ministry of Health on December 9, 2021 No 8n-r/1256 and «Method of treating extreme conditions using the new multifunctional blood substitute Reomannisol in clinical practice» approved by Ministry of Health on November 30, 2020 No 8n-r/510. This proposal was put into practice by orders No.164-I dated 05.12.2024 for the Department of Hematology of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2A/F dated 03.01.2025 for the Department of Hematology of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2 dated 07.02.2025 for the Pharmacy-Innovation Center, and No. 219 dated 04.04.2025 for the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 17, 2025 No. 22/17). *Social efficiency*: The mechanism of action of the blood substitute «Reomannisol», its antioxidant, antihypoxic, detoxifying and diuretic effects, in the experimental model of burn shock, acute alcohol and heliotrin intoxication, the blood substitute "Reomannisol» significantly reduces the severity of endogenous intoxication, normalizes biochemical and physiological indicators, improves kidney function and reliably increases the survival rate of experimental animals. made it possible to evaluate the effective effect on recovery. *Economic efficiency*: in an experimental model of burn shock, acute alcohol and heliotrin intoxication, the difference in daily use of the blood substitute «Reomannisol» compared with the analogue of the blood substitute Reosorbilact allowed to achieve savings of 10,972 thousand soums, calculated as a daily doctor's salary, 66,000 soums for days of temporary loss of working capacity, 105 thousand soums for one day of hospitalization, and 1,050,000 soums for an average of 10 days. The new treatment tactics allowed to save an average of 31,680,000 soums compared to traditional treatment;

the second scientific novelty: the antihypoxant properties of the blood substitute «Reomannisol» in burn shock, alcohol and heliotrin poisoning have been proven, such as helping to restore the level of HIF-1 α and other markers of the hypoxia response, activating cellular mechanisms of adaptation to hypoxia. The proposals were incorporated into the content of the methodological recommendations «Method of treating extreme conditions using the new multifunctional blood substitute Reomannisol in clinical practice» and «Method of correcting hypoxia and the antioxidant system in acute fatal blood loss», approved by the Expert Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers on September 5, 2024 No. 1. This proposal was put into practice by orders No. 164-I dated 05.12.2024 for the Department of Hematology of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2A/F dated

03.01.2025 for the Department of Hematology of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2 dated 07.02.2025 for the Pharmacy-Innovation Center, and No. 219 dated 04.04.2025 for the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 17, 2025 No. 22/17). *Social effectiveness*: in conditions of burn shock, alcohol and heliotrin poisoning, the antihypoxant properties of the blood substitute «Reomannisol» have been proven, such as helping to restore the level of HIF-1 α and other markers of the hypoxia response, activating cellular mechanisms of adaptation to hypoxia, which made it possible to develop a regimen for early diagnosis and treatment of the disease. *Economic efficiency*: the difference in daily use of the blood substitute «Reomannisol» compared with the analogue of the blood substitute Reosorbilact in conditions of burn shock, alcohol and heliotrin poisoning allowed to achieve savings of 10,972 thousand sums, calculated as a daily salary of a doctor, 66,000 sums for days of temporary loss of working capacity, 105 thousand soums for one day of hospitalization, and 1,050,000 sums for an average of 10 days. Compared to traditional treatment, the new treatment tactics allowed to save an average of 31,680,000 sums.

the third scientific novelty: the pathophysiological mechanisms of the antioxidant effect of the blood substitute «Reomannisol», as well as the fact that its components, sodium succinate (energy substrate and mitochondrial activator) and mannitol (antioxidant and osmoprotector), effectively slow down lipid peroxidation processes, and the role of the procedure for normalizing the activity of the antioxidant system have been proven. The proposals were incorporated into the content of the methodological recommendations «Method of treating extreme conditions using the new multifunctional blood substitute Reomannisol in clinical practice» and «Method of correcting hypoxia and the antioxidant system in acute fatal blood loss», approved by the Expert Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers No. 1 on September 5, 2024. This proposal was put into practice by orders No. 164-I dated 05.12.2024 for the Department of Hematology of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2A/F dated 03.01.2025 for the Department of Hematology of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2 dated 07.02.2025 for the Pharmacy-Innovation Center, and No. 219 dated 04.04.2025 for the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 17, 2025 No. 22/17). *Social effectiveness*: the pathophysiological mechanisms of the antioxidant effect of the blood substitute «Reomannisol», as well as the fact that its components sodium succinate (energy substrate and mitochondrial activator) and mannitol (antioxidant and osmoprotector) effectively slow down lipid peroxidation processes, and the role of the procedure for normalizing the activity of the

antioxidant system, made it possible to develop a procedure for early diagnosis and treatment of the disease. *Economic effectiveness:* the difference in daily use of the blood substitute «Reomannisol» compared to its analogue Reosorbilact allowed to achieve savings of 10,972 thousand soums, calculated as a daily doctor's salary, 66,000 sums for days of temporary loss of working capacity, 105 thousand sums for one day of hospitalization, and 1,050,000 sums for an average of 10 days. Compared to traditional treatment, the new treatment tactics allowed for an average savings of 31,680,000 sums;

fourth scientific innovation: the proposal that the blood substitute "Reomannisol» actively protects cardiomyocytes from oxidative damage in acute fatal blood loss and develops an organ-preserving mechanism that manifests itself at the myocardial level, increasing the activity of antioxidant enzymes, was incorporated into the content of the methodological recommendations «Method of treating extreme conditions using the new multifunctional blood substitute Reomannisol in clinical practice» and «Method of correcting hypoxia and the antioxidant system in acute fatal blood loss», approved by the Expert Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers No. 1 on September 5, 2024. This proposal was put into practice by orders No. 164-I dated 05.12.2024 for the Department of Hematology of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2A/F dated 03.01.2025 for the Department of Hematology of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2 dated 07.02.2025 for the Pharmacy-Innovation Center, and No. 219 dated 04.04.2025 for the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 17, 2025 No. 22/17). *Social effectiveness:* the blood substitute «Reomannisol» in acute fatal blood loss actively protects cardiomyocytes from oxidative damage and increases the activity of antioxidant enzymes, which allows for the development of an organ-preserving mechanism that manifests itself at the myocardial level, allowing for the development of a regimen for early diagnosis and treatment of the disease. *Economic effectiveness:* the difference in daily use of the blood substitute «Reomannisol» compared to the analogue Reosorbilact allowed for savings of 10,972 thousand soums, calculated as a daily doctor's salary, for days of temporary incapacity for work - 66,000 sums, for one day of hospitalization - 105 thousand sums, and for an average of 10 days - 1,050,000 sums. Compared to traditional treatment, the new treatment tactics allowed for an average savings of 31,680,000 sums;

fifth scientific innovation: the ability of the blood substitute «Reomannisol» to quickly and effectively restore morphological changes in the liver in burn shock, acute alcohol and heliotrin poisoning, its strong detoxification and hepatoprotective effect, rapid recovery of hepatocytes,

and enhancement of metabolic processes in the cytoplasm of hepatocytes have been proven. The proposals were incorporated into the content of the methodological recommendations «Method of treating extreme conditions using the new multifunctional blood substitute Reomannisol in clinical practice» and «Method of correcting hypoxia and the antioxidant system in acute fatal blood loss», approved by the Expert Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers No. 1 on September 5, 2024. This proposal was put into practice by orders No. 164-I dated 05.12.2024 for the Department of Hematology of the Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2A/F dated 03.01.2025 for the Department of Hematology of the Namangan Regional Multidisciplinary Medical Center, No. 2 dated 07.02.2025 for the Pharmacy-Innovation Center, and No. 219 dated 04.04.2025 for the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated July 17, 2025 No. 22/17). *Social effectiveness*: the ability of the blood substitute «Reomannisol» to quickly and effectively restore morphological changes in the liver in burn shock, acute alcohol and heliotrin poisoning, its strong detoxification and hepatoprotective effect, rapid recovery of hepatocytes, and enhancement of metabolic processes in the cytoplasm of hepatocytes, made it possible to develop a regimen for early diagnosis and treatment of the disease. *Economic effectiveness*: the difference in daily use of the blood substitute «Reomannisol» compared to its analogue Reosorbilact allowed to achieve savings of 10,972 thousand sums, calculated as a daily doctor's salary, 66,000 soums for days of temporary loss of working capacity, 105 thousand sums for one day of hospitalization, and 1,050,000 sums for an average of 10 days. Compared to traditional treatment, the new treatment tactics allowed for an average savings of 31,680,000 sums.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, and a bibliography. It is 186 pages long, excluding the bibliography.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Алимов Т.Р., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Хаджибаев А.М., Шарипова Р.Х. Применение нового отечественного кровезаменителя Реоманнисол в клинической практике при экстремальных состояниях //Ж.:Теоретической и клинической медицины–2020.–№2.–С.17-19.(14.00.00; №3)

2. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Инфузионная терапия на современном этапе развития и её роль и значение в восстановлении параметров гомеостаза при критических состояниях //Журнал биомедицины и практики. – 2021. – №2. – С.156-168. (14.00.00; №3).

3. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Эффективность применения нового полифункционального кровезаменителя при острой алкогольной интоксикации //Ж.:Теоретической и клинической медицины.– 2021.–№5.–С.30-33.(14.00.00; №3).

4. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Влияние полифункционального кровезаменителя на биохимические и морфологические изменения при ожоговом шоке //Ж.:Теоретической и клинической медицины. – 2022. – №5. – С.22-27. (14.00.00; №3).

5. Shevchenko L.I., Ruziev U.S., Karimov K.Y., Alimov T.R. New Infusion Drugs of Antioxidant Action in Burn Injury: Evaluation of the Efficacy //American Journal of Medicine and Medical Sciences.–2023.–№13(8).–P.1129-1133. (14.00.00; №2).

6. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Ибрагимов М.Н. Экспериментальная терапия новыми кровезаменителями антиоксидантного действия при термической травме //Журнал гуманитарных и естественных наук.– 2023. – V. 1. – №5(11). – С. 6-9. (ОАК.Rayosatining 05.05.2023 yildagi 337–son qarorga asosan)

7. Шевченко Л.И., Ибрагимов М.Н., Алимов Т.Р., Каримов Х.Я. Изучение влияния нового средства на показатели гемодинамики, маркер гипоксии функцию почек при экспериментальной термической травме //Journal of humanities & natural sciences.–2025.–Vol.1–Issue 5.–P.130-134. (ОАК Rayosatining 05.05.2023 yildagi 337–son qarorga asosan)

8. Alimov, T.R., Shevchenko, L.I., Maksudova, A.N., & Karimov, K.Y. Study Of the Effect of a New Blood Substituting Infusion Medical Drug «Reomannisol» On Biochemical Blood Parameters and Liver Morphology in Experimental Heliotrin Intoxication //Nat.Volatiles&Essent.Oils, – 2021. – Vol8(5). – PP.6899-6906.

9. Шевченко Л.И., Алимов Т.Р., Каримов Х.Я. Исследования

действия нового кровезаменителя на активность процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантой системы печени и сердца при геморрагическом шоке //Инфекция, иммунитет и фармакология. –2016. –№2.–С.157-163. (14.00.00; №15)

10. Каримов Х.Я., Ирисметов М.Э., Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Ахмаджонов А.Н., Эшназаров О.Н. Эффективность применения нового отечественного осмодиуретического кровезаменителя обладающего антиоксидантными свойствами у пациентов травматологического профиля //Инфекция, иммунитет и фармакология. –2020. –№3.–С.55-66.(14.00.00; №15)

II бўлим (II часть; IIpart)

11. Alimov T.R., Shevchenko L.I., Lipartia M.G., Karimov H.Y. Study of the effect of the drug «Reomannisol» on changes in the intensity of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in the myocardium and liver in acute blood loss //Journal of critical reviews (JCR). – 2020. – 7(5). – P.1863-1868.

12. Alimov T.R., Shevchenko L.I., Mirrakhimova N.M., Karimov H.Y. Study of the effectiveness of a new medicine in infusion therapy in neurosurgical pathology (Clinical observation) //Journal of Physical Education and Sport ® (JPES), – Vol 21. – Issue 6. – Art 364. – P.2652-2664.

13. Шевченко Л.И., Алимов Т.Р., Махмудова К.А. Применение осмодиуретика антиоксидантного действия в составе нового кровезаменителя при острой кровопотере //Сборник научных трудов: «Совершенствование гематологии и трансфузиологии в современных условиях», – 21-22 мая 2015г., Ташкент. – 2015 – С.193-195.

14. Alimov T.R., Shevchenko L.I., Karimov H.Y. Study of the effect of the new infusion drug «Reomannisol» in case of burn shock on the restoration of blood serum biochemical analysis //“DNY VEDY» XVI Mezinarodn vedecko – prakticka konference – 27 brezna - 05 dubna 2020 r. – Praha Publishing House «Education and Science», 2020 – Vol 13. – P. 26-29.

15. Алимов Т.Р., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. Исследование клинической эффективности и переносимости нового отечественного инфузионного препарата в терапии экстремальных состояний // Сборник статей по материалам XXXIV международной научно-практической конференции «Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования», – Москва, 2020 г.- №3(30). – С.40-45.

16. Алимов Т.Р., Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Ибрагимов М.Н. Исследование эффективности действия нового кровезаменителя «Реоманнисол» при ожоговом шоке // Материалы республиканской научно-практической онлайн конференции с участием

международных партнерских ВУЗов, посвященной «Году развития науки, просвещения и цифровой экономики «Роль инноваций в повышении качества медицины и образования» – г. Фергана, 20 мая 2020 г. – С.85-87.

17. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Применение нового инфузионного препарата «Реоманнисол» при экспериментальной гелиотриновой интоксикации и его влияние на морфофункциональные показатели печени // Сборник статей по материалам XLVIII международной научно-практической конференции: «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» – № 5 (44). – М., Изд. «Интернаука», 2021. – С.65-69.

18. Alimov T.R., Shevchenko L.I., Rakhmanberdyeva R.K., Karimov Kh.Ya. Effect of a new infusion drug on morphofunctional indicators of the liver in heliotrine intoxication //14-th International symposium on the chemistry on Natural compounds SCNC 2021 (Uzbekistan) -- P.177.

19. Alimov T.R., Shevchenko L.I., Karimov H.Y. Restoration of histostructural changes in the liver caused by burn shock under the influence of a new polyfunctional infusion preparation with antioxidant properties II //Международная научно-практическая конференция «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования», приуроченной к 20-летию факультета Фармации - 5 мая 2022 г.) – г. Нур-Султан: НАО «МУА», 2022. – С.385.

20. Алимов Т.Р., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я. Исследование детоксикационной способности нового полифункционального кровезаменителя при острой алкогольной интоксикации //Республиканская научная конференция «Современные проблемы генетики, геномики и биотехнологии», – 18 мая 2022 г. Ташкент. – 2022. – С. 43-45.

21. Шевченко Л.И., Ибрагимов М.Нуриддин ўғли, Алимов Т.Р., Каримов Х.Я. Исследование антиоксидантной активности нового кровезаменителя при ожоговом шоке //Сборник статей по материалам LXXXII международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» – Москва, 2025.– №3(75) – С.32-38.

22. Каримов Х.Я., Шевченко Л. И., Алимов Т.Р. Способ лечения экстремальных состояний с использованием нового полифункционального кровезаменителя Реоманнисола в клинической практике //Методические рекомендации, Ташкент, 2021.–19 с.

23. Каримов Х.Я., Алимов Т.Р., Шевченко Л.И. Способ коррекции гипоксии и антиоксидантной системы при острой смертельной кровопотере// Методические рекомендации, Ташкент, 2022. – 26 с.

24. Алимов Т. Р. Диагностико-терапевтический алгоритм при ожоговом шоке. DGU 29074.-Ташкент.-2023.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 10.12.2025.
Бичими 60x84^{1/16}. «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 3,75. Адади 100. Буюртма № 442

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**