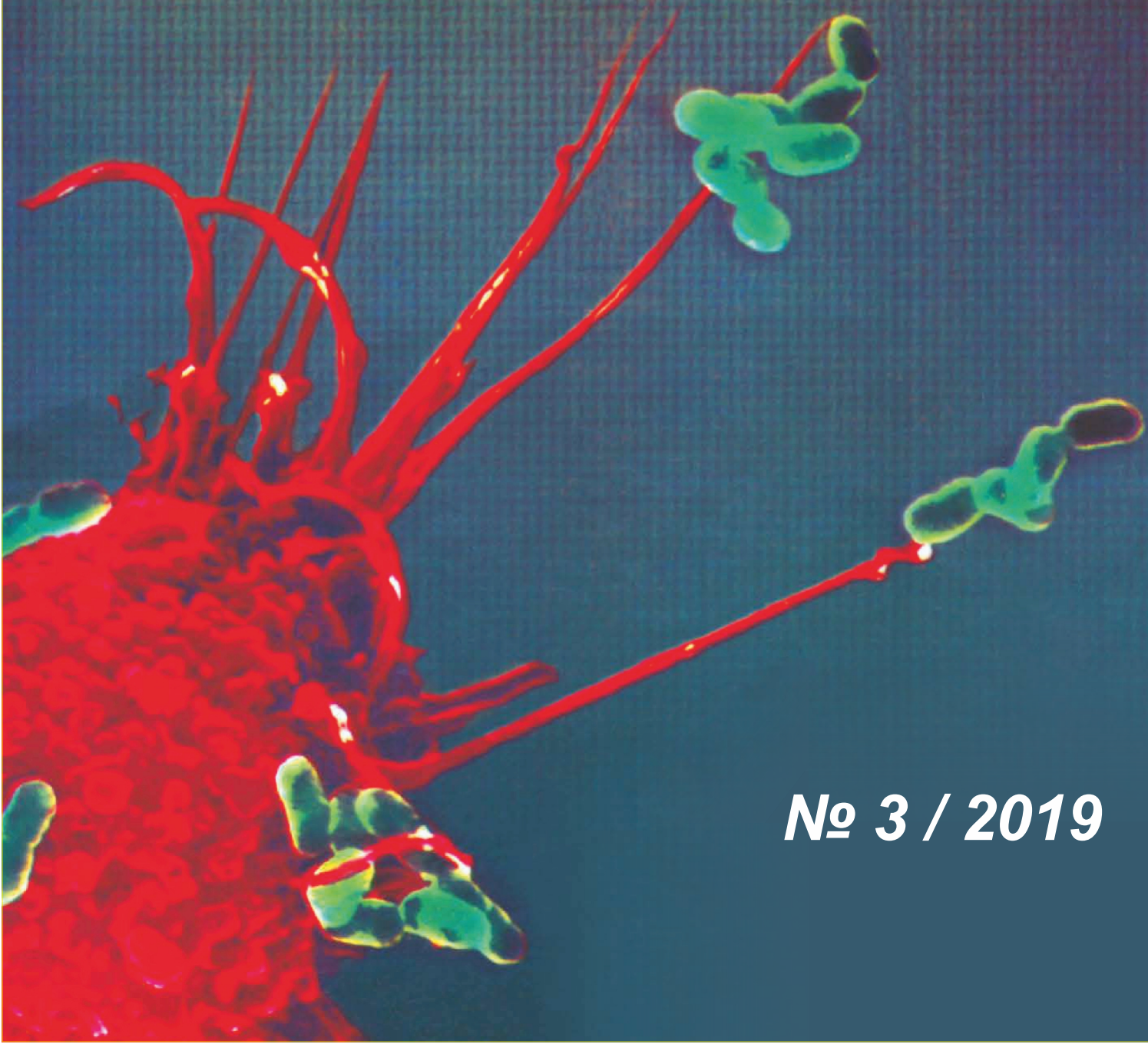


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 3 / 2019

ТАШКЕНТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

3/2019

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А.

акад. Арипова Т.У., д.м.н. Абдухакимов А.Н., проф. Арипов А.Н., д.м.н. Аллаева М.Ж., проф. Алимжанов И.И., д.м.н. Ашурова Д.Т., проф. Бугланов А.А., к.ф.н. Ашуров А.А., проф. Гулямов Н. Г., проф. Исмаилов С.И., проф. Исхакова Х.И., проф. Ибадова Г.А., проф. Каримов М.М., проф. Каримов М.Ш., проф. Комилов Х.М. проф. Косимов И.А. (зам. главного редактора), проф. Мавлянов И.Р. (зам. главного редактора), проф. Мусабаев Э.И., проф. Мухамедов И.М., проф. Маматкулов И.Х. (отв. секретарь), акад. АН РУз Саатов Т.С., акад. Тураев А.С., проф. Таджикиев Б.М., проф. Туйчиев Л.Н., д.м.н. Саидов С.А., д.м.н. Юлдашев К.Х., к.м.н. Бахриев И.И., к.м.н. Шерматов В.А., к.м.н. Вафакулова Г.Б., к.б.н. Кахоров Б.А.

Редакционный совет:

акад. Акмалханов Ш.А. (Ташкент)
акад. РАН Бахрамов С.М. (Ташкент)
акад. Каримов Ш. И. (Ташкент)
акад. РАН, Кулес В.Г. (Москва)
акад. Даминов Т.А. (Ташкент)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
проф. Хаджибеков М.Х. (Ташкент)
проф. Миртазаев О.М. (Ташкент)
д.м.н. Расулов С.К. (Самарканд)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Алимов А.В. (Ташкент)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Ахмедова М.Д. (Ташкент)
д.м.н., проф. Аскарров Т.А. (Бухара)
проф. Облокулов А.Р. (Бухара)
д.м.н., проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
д.м.н., проф. Юсупова М.А. (Ургенч)

Ташкент-2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. БАХРИЕВ И.И., ИСЛАМОВ Ш.Э., НАЗИРОВ С.Н., ВАФОВ 3.Б. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА УТОПЛЕНИЯ.....	3
2. БОБАЕВ Н.М., РИЗАМУХАМЕДОВА М.З., МУХАММАДИЕВА С.М. ОСТЕОАРТРОЗНИНГ ОСТЕОПОРОЗ БИЛАН БИРГА КЕЛИШИДА ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ.....	9
3. ЖУМАЕВ И.З., БОБОВ С.Н., УСМАНОВ П.Б., ЕСИМБЕТОВ А.Т., РУСТАМОВ Ш.Ю., ЗАРИПОВ А.А., ЖАНИБЕКОВ А.А. КЕМПФЕРОЛ ФЛАВОНОИДИНИ IN VITRO ГИПОКСИЯ ШАРОИТИДА КАРДИОПРОТЕКТИВ ХУСУСИЯТИНИ ТЕКШИРИШ.....	14
4. ЖУМАЕВ И.З., УСМАНОВ П.Б., ЖЎРАҚУЛОВ Ш.Н., ВИНОВАДОВА В.И F-24 ВА N-14 АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ КАРДИОМИОЦИТ Ca^{2+} - ТРАНСПОРТ ТИЗИМЛАРИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ТАВСИФЛАШ.....	20
5. ЗУПАРОВА З.А., МАТАЗИМОВ М.Т., ОЛИМОВ Н.К. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ СУММАРНОГО БЕЛКА ТРАВЫ ECHINACEA PURPUREA.....	26
6. МАХПИЕВА Г.К., ШАМСИЕВА Ф.М., АЗИЗОВА Н.Д. ВЗАИМОСВЯЗЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ.....	31
7. МУСТАФАКУЛОВ М.А., СААТОВ Т.С. ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЛИПИДЛАРИНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИ.....	39
8. НАДЖИМОВА Х.К., ХОШИМОВ Н.Н., МУСАЕВА М.К., РАИМОВА Г.М., МУХИТДИНОВ Б.И., НАСИРОВ К.Э. ГЕПАРИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ.....	44
9. НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н., САРИМСАКОВ А.А., БИЛАЛОВ Э.Н., ИВАНОВА А.М., ИМОМАЛИЕВА К.М. ТАЖРИБАВИЙ ГЕРПЕТИК КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТНИ ДАВОЛАШДА ИНТЕРФЕРОН ИНДУКТОРЛИ “ГЛАЗАВИР” КЎЗ ДОРОВОР ПЛЕНКАЛАРИНИНГ ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ.....	51
10. НУРУЛЛАЕВА Д.Х., ФАРМАНОВА Н.Т. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО.....	61
11. ИМАМАЛИЕВ Б.А., ГАНИЕВ А.К., ТЕМИРОВ Б.Б. ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ.....	67
12. ПОЗИЛОВ М.К., ЭРГАШЕВ Н.А., ГАЙИБОВ У.Г., АСРАРОВ М.И. ГОССИТАН ПОЛИФЕНОЛИНИНГ АНТИОКСИДАНТ ВА АНТИРАДИКАЛ ФАОЛЛИГИНИ МИТОХОНДРИЯ МОДЕЛИДА ЎРГАНИШ.....	76
13. РОХИМОВА Ш.О., КУЧКАРОВА Л.С., ИСРАИЛОВ Р.И. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИДАГИ АЙРИМ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР.....	84
14. СУЯРОВ А.А., ХАТАМОВ Х.М., МУХТОРОВ Ш.М., ХАЛИЛОВ Р.М., ХАЖИБОВ Т.А., КАМИЛОВ Х.М., ФОЗИЛЖОНОВА М.Ш., АЛИМЖАНОВА Л.И. МАХАЛЛИЙ ХОМАШЁЛАР - ФЛАВОНОИДЛАРДАН ОЛИНГАН ГИДРОФОВ АСОСЛИ ЯНГИ СУРТМА ДОРИ ВОСИТАСИНИНГ ТЕРИ АЛЛЕРГИЯСИНИ ДАВОЛАШДАГИ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ.....	90
15. ЧОРИЕВ Б.А., БАХРИЕВ И.И., АХМЕДОВ Т.Ж. МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕЦИПИТИРУЮЩИХ СЫВОРОТОК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КРОВИ.....	97
17. ШАМСИЕВ Ф.М., АЗИЗОВА Н.Д., МАХПИЕВА Г.К. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ.....	103
18. ШАМСИЕВ Ф.М., МИРСАЛИХОВА Н.Х., УЗАКОВА Ш.Б., АБДУЛЛАЕВА М.К., ЗУФАРОВА Н.И. КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ.....	109
19. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.....	118
20. ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА А.А. БУГЛАНОВА.....	121

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА УТОПЛЕНИЯ

¹БАХРИЕВ И.И., ²ИСЛАМОВ Ш.Э., ³НАЗИРОВ С.Н., ¹ВАФОЕВ З.Б.

¹Ташкентская медицинская академия

²Самаркандский Государственный медицинский институт

³Институт последипломного образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан

Резюме: Статья посвящена судебно-медицинской диагностике утопления в воде. Кроме общеизвестных специфических признаков при утоплении, особое внимание уделено выявлению диатомового планктона. Отмечена необходимость создания каталога диатомового планктона водоемов страны.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза, утопление, смерть, диатомовый планктон.

Резюме: Мақола сувда чўкишнинг суд тиббий диагностикасига бағишланган. Сувда чўкишга хос умумасфиктик белгилардан ташқари, диатомли планктонни аниқлашга алоҳида эътибор берилган. Мамлакат сув ҳавзаларининг диатомли планктон каталогини тузиш лозимлиги кўрсатилган.

Калит сўзлар: суд тиббий экспертиза, сувда чукиш, ўлим, диатомли планктон.

Summary: The article is devoted to the forensic diagnosis of drowning. In addition to the well-known specific features when drowning, special attention is paid to the identification of diatom plankton. The necessity of creating a catalog of diatom plankton of the country's water bodies was noted.

Key words: forensicmedical examination, drowning, death, diatom plankton.

В судебно-медицинской практике под утоплением следует понимать отдельный вид насильственной смерти, которая обусловлена комплексом внешних воздействий на организм человека при погружении его тела в жидкость. Чаще всего встречается утопление в воде. Согласно статистике смертность от утопления составляет в среднем 10-15% среди смертельной механической асфиксии и около 1% от общего числа аутопсий [6, 7].

По данным годовых отчетов утопление как вид насильственной смерти в одном из регионов РФ (в Республике Татарстан) уступает лишь повешению, автомобильной травме и травме тупыми предметами [11]. Так, за 2009 год было зафиксировано 234 случая утопления, а в жарком 2010 году - 334 случая. По данным Международной любительской федерации плавания, ежегодно в мире тонет от 250 до 300 тыс. человек, то есть в среднем каждые две минуты один человек [2, 3].

При исследовании 771 случая утопления за период с 1977 по 1993 год в Онтарио (Канада) исследователи обнаружили, что 738 из них произошло в пресной воде, 33 – в ванной, туалете, бассейне. Диатомовые водоросли обнаружены в 28% случаев утопления в пресной воде и в 12% – в закрытых водоёмах (преимущественно в ваннах) [13].

Цель исследования – установить специфические признаки утопления с учетом наличия диатомового планктона.

Материалы и методы исследования. В качестве материала нами исследованы заключения судебно-медицинских экспертиз трупов, составленных по поводу утопления в подразделениях Республиканского центра судебно-медицинской экспертизы Республики Таджикистан в период 2015-2018 гг. Кроме общепринятых методов исследования трупов, особое внимание уделялось забору материала и исследованию его на наличие диатомового планктона. Так как одним из важных доказательств этого вида смерти является обнаружение планктона (диатомовых водорослей), который имеет специфические особенности: вид, класс и т.д., позволяющие сделать вывод о месте наступления смерти [1, 4].

Планктон (от греч. «блуждающий») – это совокупность организмов, обитающих в толще воды и неспособных противостоять переносу течением. Его составляют множественные бактерии, диатомовые и некоторые другие водоросли (фитопланктон), простейшие, некоторые кишечнорастворимые, моллюски, ракообразные, оболочники, яйца и личинки рыб, личинки многих беспозвоночных животных (зоопланктон). Планктон непосредственно или через промежуточные звенья пищевых цепей служит пищей всем остальным животным, обитающим в водоемах. Раздел гидробиологии, изучающий планктон, его видовой состав, пространственное распределение, сезонные изменения, пищевые взаимоотношения и пр., получил настолько большое развитие, что выделился в особую ветвь – планктонологию.

Псевдопланктон – это взвешенные в воде песчинки, зерна крахмала и др., которые могут попадать вместе с водой из легких в кровь. *Диатомовые водоросли* (диатомеи, кремнистые водоросли), отдел (или тип) водорослей. Одноклеточные и колониальные организмы. Клетки их имеют твердый кремневый панцирь, состоящий из двух половинок – нижней (пшотеки) и верхней (эпитеки). Размножение делением, а через несколько поколений – половое. Около 20 тыс. видов в пресных и морских водах, на сырой почве и т.п. С юрского периода известны ископаемые диатомовые водоросли, иногда образующие мощные отложения – диатомиты [5, 8].

Результаты исследования и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что Среднегодовой показатель смертельных утоплений неустойчив и составляет от 37 до 72 случаев в год, т.е. от 2,0 до 3,9% от общего числа механической асфиксии. При этом установлено, что смерть от утопления зарегистрирована в - 12% случаях – в возрасте до 16 лет;

6% случаев – в возрасте 60 лет и старше; 82% случаев – в работоспособном возрасте населения (от 16 до 60 лет).

Основные причины утоплений повторяются из года в год. Прежде всего, это купание лиц находящихся в нетрезвом состоянии в не отведенных для купания местах, пользование самодельными плавсредствами, спасение тонущего, случаи попадания в воду в ночное время и др.

Важнейшим при судебно-медицинской экспертизе трупов лиц, извлеченных из воды, является установление факторов, способствующих утоплению. В то же время выяснение обстоятельств утопления затруднено без знания конкретного места происшествия. Поэтому актуальным является разработка новых объективных методов, позволяющих уточнить место утопления.

В отдельных случаях отмечалось, что для утопления не обязательно полное погружение тела, достаточно погружения в воду лишь головы или ее части с закрытием дыхательных отверстий (в состоянии алкогольного опьянения, во время эпилептического припадка и т. д.).

Для установления конкретного типа утопления авторами предложена диагностическая тетрада: жидкость в пазухе основной кости, острая эмфизема легких, воздушная эмболия левого сердца, «заброс» эритроцитов в грудной лимфатический проток, которая объективно характеризует пато- и танатогенез при различных типах утопления [12].

В большинстве случаев наблюдался «истинный» тип утопления в пресной воде, которая проникает в кровь, вызывая ее разведение, вследствие чего снижается содержание гемоглобина, уменьшается количество эритроцитов, уменьшаются хлориды крови, удельный вес крови и другие показатели. Кровь оказывается более разведенной в левой половине сердца, нежели в правой. При этом вокруг отверстий носа и рта, в дыхательных путях наблюдается стойкая мелкопузырчатая пена – наиболее ценный диагностический признак утопления. Вначале пена белоснежная, затем принимает розоватый оттенок вследствие примеси сукровичной жидкости. Пена образуется в процессе утопления в результате смешения слизи и слущенного эпителия дыхательных путей с водой и воздухом. Пена исчезает через 2-3 дня, после чего из отверстий носа и рта трупа выделяется только сукровичная жидкость за счет развития процессов имбибиции и гемолиза.

При вскрытии трупов лиц, погибших от утопления, находят резко увеличенные в объеме легкие. Передние их отделы прикрывают сердечную сорочку. На поверхностях легких могут быть видны полосовидные отпечатки ребер. Поверхность легких нередко имеет «мраморный» вид. Легкие не всегда выглядят одинаково. При гиперэрии легкие резко вздуты, но на разрезе суховаты, или же с поверхности стекает небольшое количество жидкости. Гиперэрия зависит от проникновения в ткань под напором жидкости воздуха. Альвеолы при этом разрываются, и воздух проникает в

межклеточную ткань. Гипергидрия возникает тогда, когда человек попадает под воду после глубокого выдоха, и она встречается реже, чем гиперэрия.

Подплеврально располагаются пятна Рассказова–Лукомского–Пальтауфа, представляющие собой расплывчатые кровоизлияния в виде пятен или полос под плеврой легких. Они имеют бледно-розовый цвет. Вода из легких попадает с кровью в левую половину сердца, поэтому кровь здесь оказывается разведенной водой и имеет вишнево-красный цвет.

Утопление сопровождается заглатыванием воды, особенно в тех случаях, когда этот процесс затягивается и голова появляется над поверхностью. В таких случаях в желудке находят большое количество жидкости, в которой произошло утопление.

Вода может находиться также в начальном отделе кишечника. В пазухе основной кости черепа обнаруживается жидкость, в которой произошло утопление.

В некоторых случаях при перфорированной барабанной перепонке вода раздражает рецепторы среднего уха, и смерть наступает рефлекторно (по типу так называемого аурикуло-кардио-пульмонального рефлекса).

При прыжках в воду вниз головой, выявлялось повреждение шейного отдела позвоночника при ударе о поверхность воды или грунт.

Редко в мышцах шеи и груди встречаются кровоизлияния: по ходу грудино-ключично-сосковых мышц, в грудных мышцах. Установлено, что такие кровоизлияния возникают в результате сильного напряжения мышц при попытках спастись.

В более половины случаев отмечено алкогольное опьянение (средняя и тяжелая степень), что часто способствует утоплению.

Большое значение имеет для диагностики утопления обнаружение диатомового планктона во внутренних органах трупа.

Диатомеи – это одноклеточные водоросли, имеющие прочную минеральную оболочку (панцирь). Диатомеи проникают при утоплении вместе с водой в легкие, а затем и в кровеносное русло. Обнаружение их во внутренних органах свидетельствует об утоплении. Если диатомы обнаружены только в легких, следует исключить посмертное попадание тела в воду.

Для исследования брали участки легких, сердца, селезенки, почек, костный мозг, жидкость из пазухи основной кости. Обязательно подвергали исследованию на диатомовый планктон пробу воды из того водоема, где обнаружен труп.

При экспертной оценке морфологических признаков следует иметь в виду: 1) морфологические признаки в комплексе встречаются далеко не всегда; 2) развивающиеся довольно быстро процессы гниения меняют морфологическую картину утопления (при этом важные признаки или полностью исчезают, или значительно изменяются); 3) многие признаки,

находимые при исследовании трупа и ошибочно относимые к диагностическим, являются лишь признаками пребывания тела в воде; 4) отдельные морфологические признаки с одинаковой частотой могут как встречаться при смерти от утопления, так и относиться к группе общесфиктических, обнаруживаемых при утоплении.

В судебно-медицинской практике важен факт установления правильного диагноза утопления и, тем более, ответ на вопрос о его месте и давности. Данное установление возможно в результате сравнения родового состава диатомей, полученных в результате минерализации объектов от трупа с характеристикой диатомового планктона водоема [9].

Диатомовый планктон закономерно обнаруживается в крови и внутренних органах при утоплении, причем размер проникающих в кровь частиц, может достигать до 70-100 микрон. Д.П.Калашников и Горностаев Д.В. в 2007 году, в своей статье «Новые лабораторные методы в подготовке и исследовании диатомового планктона», писали: «Видовое разнообразие диатомей в водоемах позволяет в ряде случаев высказать предположение не только о месте утопления, но и о давности смерти при наличии баз данных по водоемам. Создание собственных баз данных о планктоне водоемов на обслуживаемой территории в ряде случаев позволит определять место предположительного утопления и давности смерти. Разработка новых технологий по автоматизированному анализу диатомей значительно сокращает время проведения исследования и позволяет точнее выполнять количественную и качественную оценку полученных результатов» [10].

Установлено, что диатомовый планктон специфичен для определенного водоема, причем его структура может не меняться десятилетиями за счет высокой сохраняемости основных признаков. При этом следует отметить, что кремниевый панцирь диатомей выдерживает действие высоких температур, крепких кислот и щелочей.

Устойчивость видов диатомового планктона позволяет решать вопросы, связанные с определением места происхождения случая утопления, так как в определенных водоемах планктон, сохраняя свои структурные свойства, мало видоизменяется либо вообще не изменяется.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при истинном типе утопления диатомеи размером до 200 микрон вместе с водой через разорванные капилляры альвеол проникают в русло большого круга кровообращения и с током крови разносятся по всему организму, задерживаясь в паренхиматозных органах и костном мозге длинных трубчатых костей. Учитывая анализ результатов исследований химически разрушенных почек, изъятых от трупов лиц, умерших в результате утопления, лишь в отдельных случаях было установлено наличие диатомового планктона. При этом выявленные диатомеи не классифицировались, не производилось определение их типа. При этом

практика судебно-медицинской службы показывает, что основным объектом исследования на диатомовый планктон является почка.

Согласно принятым стандартам, основными объектами для исследования могут быть следующие жидкости, органы и ткани от трупа в различных сочетаниях: почка; кровь (не менее 100 мл) из левой половины сердца; вещество головного мозга (не менее 100 г); спинной мозг; мышца сердца (не менее 100 г); скелетная мышца в неповрежденной фасции (не менее 100 г); селезенка с неповрежденной капсулой; фрагмент бедренной или плечевой кости с костным мозгом (10-15 см); ткань легкого (подплевральная пластинка толщиной около 1 см и массой не менее 100 г); образцы воды (1 л) из водоема (в месте обнаружения трупа и из предполагаемого места утопления) в разных емкостях.

Литературные данные указывают что, для реального достижения цели исследования, необходимо брать в отдельную посуду всю жидкость из пазухи основной кости, 200 г легкого (краевые отделы), 1 почку в капсуле (с предварительной перевязкой ножки). При условии правильной подготовки материала к исследованию количество обнаруженных диатомей оказывается достаточным для подтверждения причины смерти от утопления. Также необходимо решать проблему изученности диатомового планктона и специфичности его видов на территории Республики. Вопрос об идентификации планктона в настоящее время весьма актуален. Нужно иметь в виду, что виды обнаруженных диатомей и их относительное количественное содержание могут свидетельствовать не только о факте утопления, но и о конкретном водоеме, в котором оно произошло. Также необходимо планомерно проводить работу по созданию каталога диатомового планктона водоемов страны. Необходимо ознакомиться с накопленными сведениями по этому вопросу и провести исследование маркированных образцов воды (объемом не менее одного л) из всех водоемов.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что все морфологические признаки, которые могут быть обнаружены при исследовании трупа, извлеченного из воды, по нашему мнению, целесообразно подразделить на три группы, ибо выявляются эти признаки или при наружном и внутреннем исследовании, или при проведении лабораторных исследований. Случаи утопления в основном отмечались у лиц работоспособного возраста, чаще у мужчин, и в более половины случаев сопровождалась алкогольным опьянением. Необходимыми являются исследования, направленные на выявление региональных особенностей качественного и количественного состава диатомового планктона во всех бассейнах рек и водоемах.

Литература

1. Анисимов Л.П., Девятериков А.А. Модификация метода изготовления

- препаратов для микробиологического исследования //Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2017. – №16. – С. 7.
2. Горбунов Н.С. и др. Диагностика обстоятельств утопления //В мире научных открытий. – 2014. – № 4.1 (52). – С. 458-471.
3. Жульжик Е.А. Диагностика утопления в современной судебной медицине //Концепт. – 2015. – № 04 (апрель). – ART 15127. – 0,4 п. л. – URL: <http://e-koncept.ru/2015/15127.htm>. – Гос. рег. Эл № ФС 77-49965. – ISSN 2304-120X.
4. Калашников Д.П., Горностаев Д.В. Новые лабораторные методы в подготовке и исследовании диатомового планктона //Судебно-медицинская экспертиза, 2007. – №1. – С. 39-42.
5. Осьминкин В.А. К вопросу микроскопической диагностики смерти от утопления //Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – Т. 56. – № 1. – С. 39-41.
6. Пономарев Д.Ю., Никитаев А.В., Курч А.М. О возможности выявления факта перемещения трупа из прибрежной морской полосы с последующим его погребением //Судебно-медицинская экспертиза. – М., 2015. – №1. – С. 13-17.
7. Потёмкин А.М., Солохин Е.В., Горностаев Д.В. Судебно-медицинская оценка случаев утопления в ванне //Судебно-медицинская экспертиза. – 2013. – Т. 56. – № 1. – С. 31-34.
8. Рыбалкин Р.В., Можаров П.В. Исследование диатомового планктона в случаях утопления //Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2007 – №81. – С. 104-106.
9. Светлаков А.В., Давыдова З.В. Термин «утопление» в судебной медицине //Проблемы экспертизы в медицине. – 2012. – Т. 12. – № 3–4 (47–48). – С. 37-38.
10. Спиридонов В.А., Санников К.Е., Жолобов А.И. Использование в судебно-медицинской практике интерактивной базы диатомового планктона <https://cyberleninka.ru>
11. «Судебно-медицинская служба Республики Татарстан в 2009 году» - статистические данные о работе РБ СМЭ МЗ РТ. Казань – 2010.
12. Хлуднева Н.В. и др. Патологоанатомические механизмы утопления и планктоноскопический метод диагностики типов утопления //Медицинская экспертиза и право. – 2012. – № 3. – С. 18-20.
13. Pollanen MS, Cheung C, Chiasson DA. The diagnostic value of the diatom test for drowning, I. Utility: a retrospective analysis of 771 cases of drowning in Ontario, Canada //J.Forensic Sci. – 1997. – vol. 42 – P. 281-285.

УДК: 616.72-007.248+616.71-007.234

**ОСТЕОАРТРОЗНИНГ ОСТЕОПОРОЗ БИЛАН БИРГА КЕЛИШИДА
ХАВФ ОМИЛЛАРИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ
БОБАЕВ Н.М., РИЗАМУХАМЕДОВА М.З., МУХАММАДИЕВА С.М.**

Мавзунинг долзарблиги. Кўпчилик инсонларда ёш ортиб бориши билан артрознинг клиник ёки морфологик белгилари ривожланиб боради. Бу белгиларга бўғимлардаги ғичирлашлар, бўғимга узок вақт юклама тушгандаги оғриқлар хос, лекин синовит белгилари кузатилмайди. Одатда бу симптомлар беморларнинг ҳаёт сифатида ўзгаришлар бўлишига олиб келмайди. Қарияларда бўғим тоғайининг куйидаги морфологик кўринишлари кузатилади: фибриляция; тоғай йўғонлигининг камайиши ёки ассиметрик ортиши; горизонтал тирқиш чегарасида кальцифирланган ва кальцифирланмаган қаватлар пайдо бўлиши; тоғайнинг ташқи юзасида конгофил массаларнинг пайдо бўлиши [4, 5, 6].

Ёш ўтиб бориши билан лакуналардаги хондроцитлар сони шубҳасиз камаяди, хондроцитларда дезинтеграция, некроз ва дегенерация ўсиб боради. 60 ёшдан кейин хондроцитлар сони прогрессив камайиб, бўш лакуналар сони ортади. Ёшга хос ўзгаришлар асосан тоғайнинг юза қисмида кузатилади, чуқур қисмларида эса кузатилмайди. Тоғайдаги табиий қариш жараёнини биохимик намоён бўлиши куйидагиларни ўз ичига олади: хондроитинсулфат ва сув сақлашнинг камайиши, протеингликан макромолекулалар шаклининг камайиши ва креатин сулфат микдрорининг ўсиши [1, 4]. Протеингликанлар қаришда макромолекула агрегатларидан пайдо бўлиш хусусиятини йўқотади, бу протеингликанлар ўзаги бўлган оксил ва гиалурон кислотанинг ўзаро таъсирининг бузилиши орқали тушунтирилади. Ёшга боғлиқ коллагенларни сақлаш ҳам камаяди. Ёшга боғлиқ дистрофик ўзгаришлар бўғим тоғайида ҳаддан ташқари секин ривожланади ва ўраб турувчи тўқималарда (синовиал қобик ва субхондрал суяк) сезиларли ўзгаришлар кузатилмайди, остеоартрозда ёшдаги ўзгаришлар тоғайнинг тез ва эрта ўзгаришига олиб келади, синовиал капсула аппарати ва бўғим эпифизининг юзасидаги дегенератив ўзгаришлар билан кузатилади. Остеоартрознинг клиник намоён бўлишининг ўзига хос хусусиятларининг йиғиндиси кексаликдаги артроз ва остеоартрозга ажралишига сабаб бўлади. Шак-шубҳасизки, қариликдаги тоғай тўқимасининг структур ва алмашинув ўзгаришлари унинг биохимик бутунлигининг тикланишига олиб келмайди ва бўғимлардаги ёшга хос ўзгаришлар остеоартроз ривожланишининг старт майдони бўлиб ҳисобланади [1, 2, 3, 4].

Ишнинг мақсади: Остеоартрознинг остеопороз билан бирга келишида хавф омиллари хусусиятларини ўрганиш.

Материал ва услублар. Текширувдаги 145 та остеоартрозли беморларда остеопороз ва унинг ифодаланлиги ўрганилди. Беморларнинг 120 таси (82,8%) аёллар, 25 таси (17,2%) эркакларни ташкил қилди. Беморларнинг ёши гуруҳлари бўйича - 40 ёшгача бўлганлари 1,4% (2 та бемор); 41-50 ёшгача бўлганлари 13,1% (19 та бемор); 50 ёшдан юқори

бўлганлари 85,5% ни, яъни 124 тани ташкил қилди. Аёлларнинг эркакларга бўлган нисбати 4,8:1 га нисбати каби бўлди.

Бунда анамнезида синишлар бўлганда қуйидаги симптомлар ўрганилди: умуртка поғонасида синишлар, кифоз, оғриқ, бўйнинг 1 см дан кўп чўкиши, рентгенологик тасдиқланиши, сон суяги проксимал қисмининг синиши.

Бордию, синишлар бўлмаганда қуйидаги кўрсаткичларга эътибор қаратилди: остеопорозга шубҳа; остеопороз ҳавф омиллари – енгил травмаларда синишлар, ота-онасида сон суяги синишлари, ёшнинг 65 ёшдан катта бўлишига, эрта менопаузага, узок кузатилган аминореяга; тана вазнининг кичик индекси, глюкокортикоидларни суткасида 7,5 мг дан кўпроқ қабул қилиниши. Шу билан бирга остеопорознинг иккиламчи сабаблари – чекиш, алкогольни ичиш, тана вазнининг кам бўлишига аҳамият берилди.

Остеоартрозли беморларни текширишда ва остеопорозни аниқлашда кенгайтирилган ҳавф омилларини 1-минутлик тестлаш (one-minute osteoporosis risk test) дан фойдаланилди (1-жадвал).

1-жадвал

Кенгайтирилган ҳавф омилларини 1 минутлик тестлаш

№	Савол	Жавоб
1.	оилавий анамнез Ота-онангиздан кимдадир остеопороз бўлганми ёки улардан бирида арзимас ҳолатда синиш кузатилганми?	ха/йўқ
2.	Отангиз ёки онангизда етук ёшда қомат бузилиши бўлганми (“бевалик букрилиги”)?	ха/йўқ
3.	ҳаёт анамнези Сизнинг ёшингиз 40 дами ёки каттами?	ха/йўқ
4.	Сизда катта ёшда кўчли бўлмаган таъсирда ёки йиқилганда суяк синиши кузатилганми?	ха/йўқ
5.	Сиз тез-тез йиқиласизми (ўтган йилда 1 мартадан ортиқ) ?	ха/йўқ
6.	Сизнинг бўйингиз 40 ёшдан кейин 3 см дан кўпроқ пасайдими?	ха/йўқ
7.	Сизнинг вазнингиз камми (ТВИ 19 кг/м ² дан) ?	ха/йўқ
8.	Сиз қачондир кортикостероид препаратларини 3 ойдан кўп қабул қилганмисиз (кортизон, преднизолон) ?	ха/йўқ
9.	Сизда ревматоид артрити борми?	ха/йўқ
10.	Сизда қалқонсимон без ёки қалқонсимон олди бези фаолияти бузилганми ?	ха/йўқ

№	Савол	Жавоб
11.	аёллар учун Сизда менопауза 45 ёшгача бошланганми ?	ха/йўқ
12.	Сизда ҳайз кўриш 12 ой ва ундан зиёд бўлмай қолганми (ҳомиладорлик, менопауза ёки бачадонни олиб ташлаш билан боғлиқ бўлмаган) ?	ха/йўқ
13.	Сиз 50 ёшгача тухумдонларни ўринқопловчи гормонал терапия олмасдан олиб ташлаш операцияси ўтказганмисиз?	ха/йўқ
14.	эркаклар учун Сизда қачондир импотенция, лебидонинг пасайиши ёки тестостероннинг камайиши билан боғлиқ симптомлар бўлганми ?	ха/йўқ
15.	ҳаёт тарзи Сиз алкогольни ҳавфсиз миқдордан (қунига 20 мл спиртга эквивалент) бўлган миқдордан кўп қабул қиласизми ?	ха/йўқ
16.	Сиз чекасизми ёки олдин чекканмисиз ?	ха/йўқ
17.	Сиз жисмоний машғулотларга (боғда ишлаш ва в.б.) қунига 30 минутдан кам вақт ажратасизми ?	ха/йўқ
18.	Сут маҳсулотларини (аллергия туфайли ёки бошқа сабабли) кальций препаратларини қўлламасдан кам истеъмол қиласизми ?	ха/йўқ
19.	Очиқ ҳавода ва қуёшда (қунига 10 минутдан кам) кам вақт бўласизми ва сут маҳсулотларини (аллергия туфайли ёки бошқа сабаблар туфайли) кам истеъмол қиласизми ?	ха/йўқ

Текширув натижалари. Кузатувдаги 145 та бемордан 88 таси ҳавф омиллари бўйича тестлашдан ўтказилди, яъни ота-онасида бўлганлигини бунда “ха” жавобини 57 та бемор тасдиқлади (65%).

Беморларнинг тенг ярми – 72 таси ота ёки онасида “бевалик” бугри пайдо бўлганлигини қайд қилди. Аини пайтда текширувдаги беморларнинг 2/3 қисмининг катталар ташкил қилди (96 та бемор), уларнинг ичида аёллар 63 тани ташкил қилди (65%).

Ҳаёт анамнези бўйича 21 та бемор йиқилганда 40 ёшгача бўлган даврда синишлар (билак-кафт, чаноқ-сон бўғимларида) бўлганлигини қайд этдилар. Аини пайтда кузатувдаги беморларнинг 60 ёшдан катта бўлмаганларида тез-тез йиқилишлар бўлиб туришини қайд этиб, бу ҳолатни бош айланиши билан боғладилар.

Беморларнинг фақатгина 37 таси 40 ёшдан кейин бўйнинг пасайишини (1,5-2 см) кўрсатди, уларнинг барчаси аёллар гуруҳига мансуб беморлар бўлди. Кузатувдаги беморларнинг 33 тасида тана вазни нормадан кам эканлиги, лекин улар илгари кортикостероидлар қўлламаганликлари аниқланди.

Текширувдаги беморлардан 3 эркак ва 4 аёлда ревматоид артрити аниқланди. Беморларнинг 11 таси ўзида гипотиреоз борлигини ва эндокринолог маслаҳати асосида йодомарин қабул қилишини кўрсатиб ўтди.

Текширувдаги аёлларнинг 48 тасида (33,1%) ҳайздан эрта қолиш ҳолати қайд этилган.

Спиртли ичимликларни истеъмол қилиш эркаклар ичида 100% ни ташкил қилган (25 та бемор), суистемол қилиш эса 13 та эркакда (52%) аниқланди. Ушбу вазият ҳам остеоартрозда остеопороз бошланишига туртки бўлиши мумкин.

Тамаки чекиш аёлларда қайд этилмаган бўлсада, текширувдаги эркакларнинг 25 тасидан 22 тасида кўрсатиб ўтилди. Бунда ўртача чекиш “стажи” 23 йилни ташкил қилди.

Беморларнинг 47 таси (32,4%) қўп қаватли уйларда яшашлари ва сурункали гиподинамия тарзи борлиги, жисмоний машғулотлар билан кам шуғулланиши аниқланди.

Кузатувдаги беморларнинг 103 таси (71%) сут ва сут маҳсулотларини ҳафтасига 2-3 мартагина истеъмол қилишлари маълум бўлди.

Шуни қайд этиш лозимки, текширувдаги барча беморлар кунига қуёшда 10 минутдан кам бўлмасликларини маълум қилдилар.

Демак, остеопороз ривожланиши ҳавф омиларидан у ёки бу тури, ёки биргаликда келиши, беморларнинг аксариятида қайд қилинди. Бу эса остеоартроз ва остеопорознинг полифакторлик ҳасталик эканлигини кўрсатиб қолмасдан, балки унинг ҳали манифестацияловчи симптомлари руёбга чиқмагунча, яъни манифестациягача скрининг текширув лозим эканлигини кўрсатади. Остеоартроз ҳасталигида остеопороз бўлиши бўғим ҳосил қилувчи суяклар структурасига таъсир кўрсатгани учун остеоартрознинг ҳали ривожланиб кетишига туртки бўлиши мумкин.

Хулоса. Шундай қилиб, остеопорознинг ривожланишига олиб келувчи омиларни, нафақат соғлом одамларда олдини олишгагина эмас, балки остеоартроз, остеохондрозли беморларда ҳам эрта бирламчи, ҳамда иккиламчи профилактикасига аҳамият бериш лозим.

Адабиётлар рўйхати

1. Алексеева И.Л. Факторы риска при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2000. - №. - С.36-46.

2. Алексеева Л. И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. - 2009. - № 4. - С. 41-48.
3. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Субхондральная кость при остеоартрозе: новые возможности терапии // Русский медицинский журнал - 2004 – Т. 12, №20. - С. 1133-1136.
4. Дедух Н. В. Костная ткань: структурно-функциональные особенности старения / Н. В. Дедух // Проблемы остеологии. - 2007. - Т. 10, № 3-4. - С. 9-15.
5. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Флягонтова В.В. Инволюционный остеоартроз и остеопороз, 2011, 724с.
6. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. - К.: Морюн, 2003. - 448 с.

УДК: 576.32.36(045)

КЕМПФЕРОЛ ФЛАВОНОИДИНИ *IN VITRO* ГИПОКСИЯ ШАРОИТИДА КАРДИОПРОТЕКТИВ ХУСУСИЯТИНИ ТЕКШИРИШ

**ЖУМАЕВ И.З., БОБОЕВ С.Н., УСМАНОВ П.Б., ЕСИМБЕТОВ А.Т.,
РУСТАМОВ Ш.Ю., ЗАРИПОВ А. А., ЖАНИБЕКОВ А.А.**

ЎзР ФА академик О. Содиқов номидаги Биорганик кимё институти,
Ўзбекистон (Тошкент)

*ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти, Ўзбекистон (Тошкент)

E-mail: inoyat8585@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ушбу ишда Кемпферол флавоноиди in vitro шароитида каламуш юраги папилляр мускулида чақирилган гипоксияга ижобий таъсир кўрсатиши аниқланди. Бунда кемпферол флавоноиди in vitro гипоксия шароитида каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаолиятидаги бузилишларни самарали бартараф этиб, унинг кардиопротектив хусусиятини таъминлаши аниқланди.

Калит сўзлар: Кемпферол, Кребс, кардиомиоцит, папилляр мускул, ион канал, гипоксия, миокард, кардиопротектор, инотроп.

Ҳозирги вақтда ривожланган мамлакатларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) кенг тарқалган ва ушбу касаллик оқибатида ўлим ва ногиронлик хавфи ўсишини ортиб бориши асосий сабаб ҳисобланади. Бу касалликни даволаш учун бир қатор дори воситалар тиббиёт амалиётида қўлланиляпти, лекин улар ушбу касалликни етарли даражада тўлиқ бартараф этмайди. Шунинг учун ҳозирги кунда янги кардипротектор хусусиятга эга бўлган янги дори воситаларни топиш долзарб масалалардан бири ҳисобланади [1, 2].

Клиник кардиология амалиётида бир қанча крдиопротектор хусусиятга эга бўлган дори воситалар Ca^{2+} ва Na^{+} -каналлари блокаторлари,

адреноблокаторлар сифатида юрак ишемик касаллигини даволаш мақсадларида фойдаланилади [1, 3]. Шунингдек, сўнгги йиллар давомида экспериментал тадқиқотларда бир қатор табиий ва синтетик моддаларнинг ишемия–реперфузия шароитида самарали кардиопротектор хусусиятга эга бўлган моддалар аниқланган [4, 5]. Жумладан, ўсимлик флавоноидлари кучли кардиопротектор хусусиятга эга бўлиб, улар бугунги кунда юрак қон – томир тизими касалликларини даволаш учун истикболли воситалар ҳисобланади [6, 7, 8].

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, ушбу тадқиқот ишининг мақсади – кардиопротектор сифатида кемпферол флавоноидининг *in vitro* гипоксия шароитида каламуш миокарди функционал фаоллигига таъсирини ўрганиш ҳисобланади.

Материал ва методлар

Тажрибалар оқ, зотсиз каламушлар (200-250 гр.) юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган ҳамда махсус тажриба камерасига жойлаштирилган папилляр мускул препаратларида (диаметри 0,5-0,8 мм, узунлиги 1-3 мм) олиб борилди. Тажриба камерасида жойлашган препаратлар доимий равишда қуйидаги таркибдаги кребс эритмаси билан (мМ): NaCl-118; KCl-4,7; CaCl₂-2,5; MgSO₄-1,2; KН₂PO₄-1,1; глюкоза-5,5; NaHCO₃-25, рН-7,4 перфузия қилинган. Кркбс эритмаси 35°С ҳароратда карбоген (O₂ - 95%, CO₂ - 5%) билан оксигенланган. Папилляр мускул препаратларининг қисқариш фаолияти F30 изометрик датчиги ёрдамида (Hugo Sachs, Германия) ўрганилган. Мускул препарати ЭСЛ-2 стимулятори ва Pt-электродлар ёрдамида 0,1-3 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги, поғона даражасидан 20% ортувчи ток кучи билан қўзғатилди. Мускуллар қисқаришини изометрик режимда кучайтиргич восита (ТАМ-А *Hugo Sachs*, Германия) ва TZ 4620 самописец (Чехия) ёрдамида қайд қилинди.

Кемпферол флавоноидининг кардиопротектор хусусиятини баҳолаш учун, унинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсирини *in vitro* шароитидаги гипоксия моделида ўрганилди. Шунинг учун, тажриба камерасидаги Кребс эритмаси таркибидаги кислород азот билан чиқариб ташланди. Ушбу шароитда Кребс эритмасидаги кислороднинг камайиши, папилляр мускул қисқариш фаоллигини кескин камайтиради ва 60 минутдан кейин қисқариш кучи 25 % гача камайаяди. Олиб борилган тадқиқот натижалари OriginPro 7.5 (*OriginLab Corporation*, США) статистик дастур асосида таҳлил қилинди.

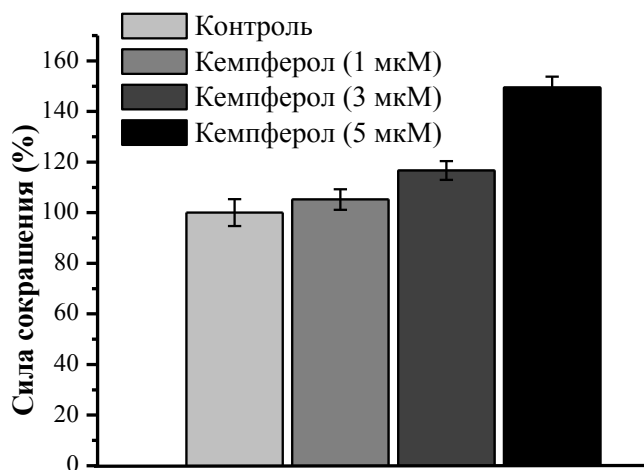
Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Маълумки гипоксия шароитида каламуш юраги папилляр мускули хужайраларида кислород етишмаслиги натижасида Na⁺, K⁺ ва Ca²⁺ ионларини транспортини бузилишига ва уларнинг мембранада тақсимланишида ўзгаришлар юзага келади [11]. Ушбу ўзгаришлар асосан Na⁺, K⁺, ва Ca²⁺ каналлари фаоллиги бузилиши билан боғлиқ [12]. Шунинг

учун ушбу ион каналларни фаолиятининг бузилишини самарали бартараф этувчи биологик фаол моддаларни топиш бугунги кунда долзарб муаммо ҳисобланади [9,13].

Кемпферол флавоноиди гипоксияда юрак фаолиятининг бузилишига самарали қаршилик қилиб юракни ҳимоя қилиш хусусияти *in vivo* шароитда яхши ўрганилган [10]. Лекин, кемпферолни *in vitro* гипоксия шароитида каламуш юраги папилляр мускул фаоллигига таъсирини механизмлари тўлиқ ўрганилмаган.

Шунинг учун ушбу мақолада кемпферолнинг гипоксия шароитида папилляр мускул қисқариш фаоллигидаги ўзгаришларга таъсири текширилди. Нормал ҳолатда эритма таркибида кислород миқдори етарли бўлган шароитда кемпферол папилляр мускул қисқариш фаоллигини оширади. Бунда кемпферол таъсири дозага боғлиқ бўлиб, у 1 мкМ концентрациядан бошлаб 5 мкМ гача папилляр мускул қисқариш кучини $5,3 \pm 4,4\%$ дан $49,5 \pm 3,1\%$ га қадар ошириши аниқланди (1–расм). Ушбу олинган натижалар кемпферолнинг мусбат инотроп таъсирга эга эканлигини

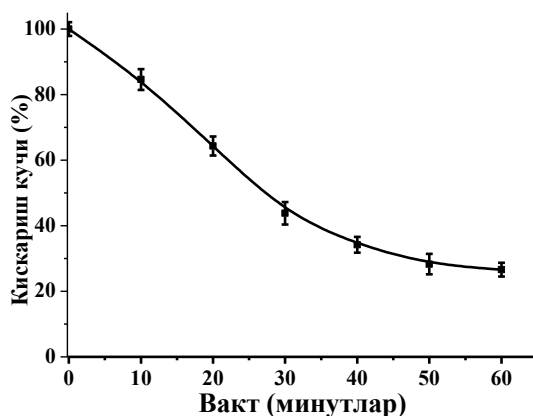


кўрсатади.

1-расм. Нормал ҳолатда каламуш юраги папилляр мускул қисқариши фаоллигига кемпферолнинг таъсири. Ордината ўқи бўйича – мускулнинг қисқариш кучи фоизда келтирилган. Барча ҳолатларда $P < 0,05$, ($n=4$). (Препаратни қўзғатиш частотаси 0,5 Гц).

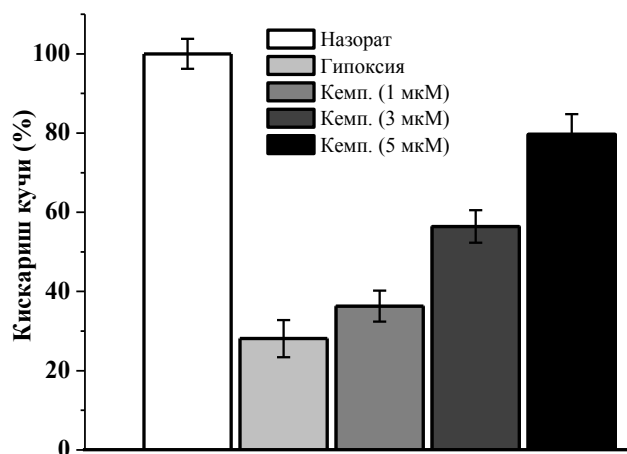
Ушбу кемпферолнинг мусбат инотроп таъсири кардиомиоцитларнинг цитозолида Ca^{2+} - ионлари миқдорининг кўпайиши билан боғлиқлигидан далолат беради. Бунда кардиомиоцитларда Ca^{2+} концентрациясининг кўпайиши сарколеммада жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+} - каналлари ва саркоплазматик ретикулум (СР) даги рианодин рецепторининг (RyR) фаоллашиши орқали юзага келади (13). Натижада кардиомиоцит цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини кўпайиши мускул қисқариш кучини ошишига сабаб бўлади деб тахмин қилиш мумкин. Юқорида келтирилганидек Кребс эритмаси таркибидаги кислород камайтирилганда папилляр мускул

қисқариш кучи кескин камаяди. Ушбу шароитда папилляр мускул 60 минут давомида инкубация қилингандан кейин унинг қисқариш кучи назоратга нисбатан $73,8 \pm 3,1\%$ га камайиши кузатилди (2-расм).



2-расм. Каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига гипоксияни таъсири. Ордината ўқида – мускулнинг қисқариш кучи фоизда келтирилган. Абсцисса ўқида – папилляр мускулнинг гипоксия шароитида инкубация вақти. Барча ҳолатларда $P < 0,05$, ($n=4$). (Препаратни қўзғатиш частотаси 0,5 Гц).

Ушбу гипоксия шароитида папилляр мускулнинг қисқариш кучининг камайиши цитозолда Ca^{2+} - ионларининг миқдори камайиши билан боғлиқ. Мазкур ҳолат сарколеммада жойлашган Ca^{2+} - каналлари орқали кириб келувчи ва СР дан чиқадиган Ca^{2+} - ионларининг миқдори камайиши орқали вужудга келади [12,14].



3-расм. Гипоксия шароитида каламуш юраги папиля мускул қисқариш фаоллигига кемпферол флавоноидининг таъсири (60 минут). Ордината ўқи бўйича – мускулнинг қисқариш кучи фоизда келтирилган. Препаратни қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда $P < 0,05$, ($n = 5$).

Навбатдаги тажрибада гипоксиянинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсирини муҳитда кемпферол мавжуд бўлган шароитда текширилди. Ушбу шароитда кемпферол гипоксия келтириб чиқарадиган папилляр мускул фаоллигидаги бузилишларини бартараф қилиши аниқланди. Бунда кемпферолнинг таъсири дозага боғлиқ бўлиб, у 1 мкМ концентрациядан бошлаб 5 мкМ гача папилляр мускул қисқариш фаоллигини $28,1 \pm 3,7\%$ дан $79,7 \pm 4,6\%$ гача тиклаши аниқланди.

Маълумки гипоксия шароитида қон айланиш тизими ишдан чиқиши сабабли миокарднинг кислород билан таъминланиши кескин камаяди. Ўз навбатида кислород етишмаслиги натижасида митохондрияда АТФ синтези камайиб, АТФ га боғлиқ ион транспорт системаларининг фаолияти бузилиб кардиомиоцитларда ионлар тақсимланишининг бузилишига олиб келади. Натижада ушбу ҳолат кардиомиоцитларнинг цитозолида Ca^{2+} ионларини концентрациясининг кескин камайишига олиб бориб, миокарднинг қисқариш фаолиятини издан чиқаради [9,14].

Юқоридаги тажрибалардан келиб чиққан ҳолда шуни айтиш мумкинки, кемпферол флавоноиди *in vitro* гипоксия шароитида каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаолиятидаги бузилишларни самарали бартараф этиб, унинг кардиопротектив хусусиятини таъминлайди.

Умумий ҳолатда, ушбу *in vitro* гипоксия модели, биологик фаол моддаларни скрининг қилиш ва уларни ичидан истиқболли кардиопротектор хусусиятга эга эканлигини тавсифлаш учун адекват услуб деса бўлади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати:

1. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новиков М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса // Фарматека. – 2013. – № 18. – С. 31–38.
2. Рылова Н.В., Оганезова Л.Г. Роль триметазидина в лечении стабильной стенокардии // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 1–3.
3. Werdan K., Ebelt H., Nuding S. et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study // Clin. Res. Cardiol. – 2012. – Vol. 101, N 5. – P. 365–373.
4. Jintao W., Jun Z., Weihong Z. et al. The study on protective mechanism of preconditioning with different treatment courses of Probucol on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic rats // Chongqing Medicine. – 2012. – N 31 – P. 3249–3254.
5. Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 137–143.

6. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. 2010, 240 с.
7. Lu N, Zhang Y, Gao Z. Nitrite-glucose-glucose oxidase system directly induces rat heart homogenate oxidation and tyrosine nitration: Effects of some flavonoids//Toxicol. In Vitro. -2009. -Vol. 23(4). -P. 627-633.
8. Selmi C, Cocchi C.A, Lanfredini M, Keen C.L, Gershwin M.E. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols // Moï. Nutr. Food Res. -2008. -Vol. 52(11). -P. 1340-1348.
9. Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007; 357: 1121- 1135.
10. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study // Br J Surg. – 1998. – 85, JMo 8. – P. 1080-1085 (15).
11. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 2013, 32(23):1714-1722.
12. Bassani J.W.M., Yuan W., Bers D.M. Fractional SR Ca^{2+} release is regulated by trigger Ca^{2+} and SR Ca^{2+} content in cardiac myocytes // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. – 1995. – V. 268. – P. 1313-1329
13. Kentish, J.C. et al. Phosphorylation of troponin I by protein kinase A accelerates relaxation and crossbridge cycle kinetics in mouse ventricular muscle // Circ. Res. – 2001. – V. 88. – P.1059-1065.
14. Tatsumi T., Asayama J. Yamahara Y. Effects of hypoxia and reoxygenation on regular contractions and postrest contraction in rat papillary muscles. Jpn.Heart J. 1991,32:363-71.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ КЕМПФЕРОЛА IN VITRO В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИЯ.

**Жумаев И.З., Усманов П.Б., Есимбетов А.Т., Зайнобиддинов А.Э.,
Рустамов Ш.Ю., Зарипов А.А., Бобоев С.Н., Жанибеков А.А.**

Флавоноид кемпферол эффективно преодолевает нарушение сокращения папиллярных мышц сердце крыс в условиях гипоксии, вызванного *in vitro*. При этом кемпферол восстанавливает гомеостаз Ca^{+2} в кардиомиоцитах. Таким образом, результаты полученные в данной серии экспериментов являются свидетельством того, что использование разрабатываемого нами метода оценки влияния соединений на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы в условиях

гипоксии in vitro, является достаточно адекватным подходом для скрининга и характеристика потенциальных кардиопротекторных средств.

SUMMARY

INVESTIGATION OF CARDIOPROTECTIVE PROPERTIES OF KAEMPFEROL IN VITRO UNDER CONDITIONS OF HYPOXIA.

Jumayev I.Z., Usmanov P.B., Esimbetov A.T., Zaynobiddinov A.E., Rustamov Sh.Y., Zaripov A.A., Boboyev S.N., Janibekov A.A.

The flavonoid kaempferol effectively overcomes the violation of the contraction of papillary muscles in the heart of rats in conditions of hypoxia caused in vitro. At the same time, kaempferol restores Ca^{2+} homeostasis in cardiomyocytes. Thus, the results obtained in this series of experiments are evidence that using the developed method for assessing the effect of compounds on the contractile activity of the papillary muscles of the rat heart under hypoxic conditions in vitro is a fairly adequate approach for screening and characterization of potential cardioprotective agents.

УДК: 576.32.36(045)

F-24 VA N-14 АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ КАРДИОМИОЦИТ Ca^{2+} - ТРАНСПОРТ ТИЗИМЛАРИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ТАВСИФЛАШ

**ЖУМАЕВ И.З., УСМАНОВ П.Б., ЖЎРАҚУЛОВ Ш.Н.,
ВИНОГРАДОВА В.И.**

¹ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Ўзбекистон (Тошкент)

²ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти, Ўзбекистон (Тошкент)

e-mail: inoyat8585@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ушбу тадқиқотда F-24 ва N-14 изохинолин алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига манфий инотрон таъсири механизми тегишрилди. Тажрибаларда алкалоидларнинг кардиомиоцитларда СР Ca^{2+} -транспорт тизимларига ва $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим функциясига таъсири тегишрилди. F-24 ва N-14 алкалоидларининг манфий инотрон таъсир механизми СР дан Ca^{2+} ионларининг чиқишига ва $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим орқали ҳужайрага Ca^{2+} ионлари киришини камайитириши билан тавсифланди.

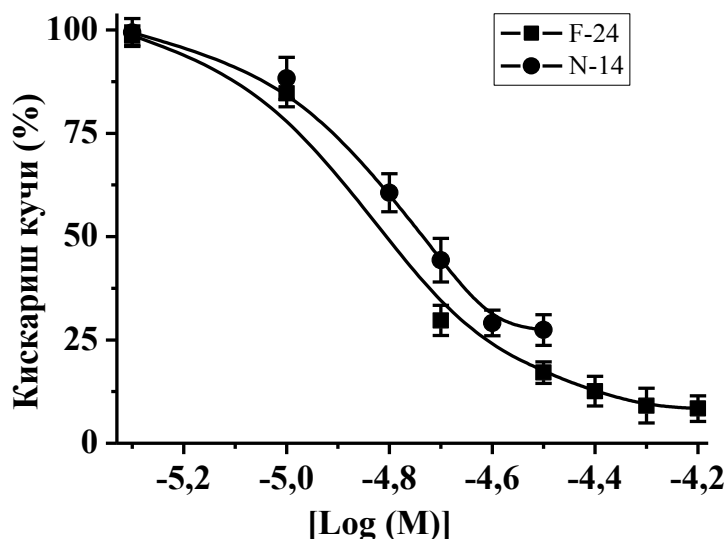
Калит сўзлар: кребс, изохинолин, кардиомиоцит, папилляр мускул, ион канал, инотрон.

Маълумки юрак мускули қисқариш фаоллигининг камайиши ҳужайра ички Ca^{2+} ионлар микдорининг камайиши натижасида келиб чиқади [1,2]. 1-(4'-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (F-24)

ва 1-(2-хлор-4,5-метилендиоксифенил)-2-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолина (N-14) алкалоидларининг манфий инотроп таъсири кардиомиоцит Ca^{2+} ташиш тизимларидаги бузилишларни меъёрий ҳолатга келишининг таъминлашини тахмин қилиш мумкин. Шунинг учун биз F-24 ва N-14 алкалоидларини саркоплазматик ретикулм Ca^{2+} транспорт тизимларига ва $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизимга таъсирини текширдик.

Материал ва методлар. Тажрибалар оқ, зотсиз каламушлар (200-250 гр.) юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган ҳамда махсус тажриба камерасига жойлаштирилган папилляр мускул препаратларида (диаметри 0,5-0,8 мм, узунлиги 1-3 мм) олиб борилди. Тажриба камерасида жойлашган препаратлар доимий равишда қуйидаги таркибдаги кребс эритмаси билан (мм): NaCl -118; KCl -4,7; CaCl_2 -2,5; MgSO_4 -1,2; KH_2PO_4 -1,1; глюкоза-5,5; NaHCO_3 -25, pH-7,4 перфузия қилинган. Кребс эритмаси 35°C ҳароратда карбоген (O_2 - 95%, CO_2 - 5%) билан оксигенланган. Папилляр мускул препаратларининг қисқариш фаолияти F30 изометрик датчиги ёрдамида (Hugo Sachs, Германия) ўрганилган. Мускул препарати ЭСЛ-2 стимулятори ва Pt-электродлар ёрдамида 0,5 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги, поғона даражасидан 20% ортувчи ток кучи билан қўзғатилди. Мускуллар қисқаришини изометрик режимда кучайтиргич восита (ТАМ-А Hugo Sachs, Германия) ва TZ 4620 самописец (Чехия) ёрдамида қайд қилинди. Олиб борилган тадқиқот натижалари OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США) статистик дастур асосида таҳлил қилинди.

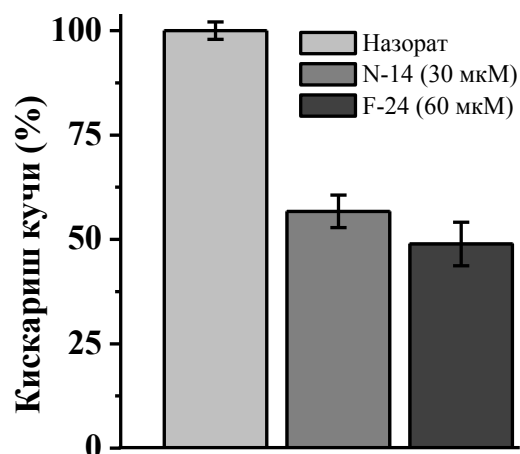
Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Бизнинг тажрибаларимизда олинган натижаларда изохинолин F-24 ва N-14 алкалоидларини каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири текширилди. Бунда ушбу F-24 (60 мкМ) ва N-14 (30 мкМ) алкалоидлари каламуш юраги папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан $91,6 \pm 3,7\%$ ва $72,3 \pm 4,5\%$ га камайтириши аниқланди. (1-расм) Маълумки, миокард қисқариш жараёни регуляциясида Ca^{2+} ионлари асосий рол ўйнайди. Сарколеммада жойлашган L-тип Ca^{2+} -каналлар орқали кириб келувчи Ca^{2+} ионлари СРдан Ca^{2+} ионларининг чиқишини таминлайди [3,4] ва цитозолда $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{in}}$ миқдорини ортиши ҳисобига кардиомиоцитларда қисқариш кучининг ортиши кузатилади [5].



1-расм. F–24 ва N-14 изохинолин алкалоидининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири. Ордината ўқи бўйича – мускулнинг қисқариш кучи, максималга нисбатан фоизда келтирилган. Абсцисса ўқида – F–24 ва N-14 изохинолин алкалоидларининг концентрация келтирилган. Барча ҳолатларда $P < 0,05$, ($n=4$). (Препаратни қўзғатиш частотаси 0,5 Гц).

Ушбу шароитда F–24 ва N-14 алкалоидларининг максимал манфий инотроп таъсир эффектига нисбатан 50 % қисқариш чақирадиган концентрацияси IC_{50} – 15,1 мкМ ва 18,6 мкМ ни ташкил этади.

Навбатдаги тажрибаларда инкубация муҳиtida F-24 ва N-14 алкалоидлари мавжуд шароитда CP RyR2 активатори кофеин (20 мМ) ёрдамида текширилди ва ушбу алкалоидларнинг манфий инотроп таъсири қисман CP Ca^{2+} боғлиқлиги тахмин қилинди. Ушбу тахминга ойдинлик киритиш мақсадида мускул препаратини $+1...+4^{\circ}C$ гача тезкор совутиш шароитида тажрибалар олиб борилди. Инкубация муҳити ҳароратининг бу кўринишда пасайтирилиши CP дан RyR2 орқали чиқувчи Ca^{2+} ионлари орқали таъминланувчи яқка қисқариш ривожланиши билан ифодаланади [6]. Тажрибаларда N-14 (30 мкМ) ва F-24 (60 мкМ) алкалоидлари мавжуд ҳолатда тезкор совутиш шароитида ривожланувчи мускулнинг қисқариш кучи назоратга нисбатан $56,7 \pm 3,9\%$ ва $48,9 \pm 5,2\%$ га камайтириши аниқланди (2-расм).



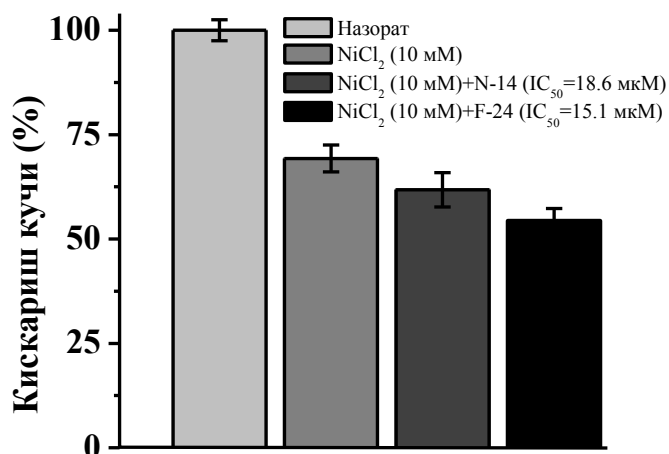
2-расм. F-24 ва N-14 алкалоидлари таъсирида миокард препарати инкубация муҳитини тезкор совутиш $+37 \rightarrow +4^{\circ}\text{C}$) шароитида юзага келувчи қисқариш кучи амплитудасининг камайиши. Стимуляция частотаси 1 Гц ($n=3-5$).

Ушбу натижалар N-14 ва F-24 нинг тезкор совутиш шароитида юзага келувчи мускул қисқаришининг камайтиришини кўрсатади, бу унинг СР дан Ca^{2+} ионларининг чиқишига қисман таъсиридан далолат беради.

Кардиомиоцит бўшашиш жараёнида СР Ca^{2+} -АТФаза ва $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим функцияси асосий ўрин эгаллайди. СР Ca^{2+} -АТФаза ва $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим функциясининг кучайиши кардиомиоцит цитозолида $[\text{Ca}^{2+}]_i$ миқдорини камайишига олиб келади, бу жараён ўз навбатида бўшашиш тезлигини ортишини таъминлайди [8].

Маълумки, кардиомиоцитларда нормал физиологик ҳолатда $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим Na^{+} ионларини хужайрага киритиб, Ca^{2+} ионларини хужайра ташқарисига чиқарувчи асосий тизим ҳисобланади [7].

Юқорида келтирилган фикрларга қўшимча ойдинлик киритиш мақсадида N-14 (30 мкМ) ва F-24 алкалоидларини $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -ион алмашинувчи тизимга таъсирини ўрганиш учун унинг блокатори - NiCl_2 дан фодаланилди. Назорат тажрибада NiCl_2 (10 мМ) папилляр мускул қисқариш кучи амплитудасини $31,3 \pm 4,1\%$ га камайтириши кузатилди. Ушбу шароитда F-24 ва N-14 алкалоидларининг ярим максимал концентрацияси $IC_{50}=15,1$ ва $18,6$ мкМ таъсирини кузатганимизда папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан $39,2 \pm 4,1\%$ ва $45,6 \pm 3,8\%$ га камайтириши кузатилди (2-расм).



3-расм. NiCl₂ мавжуд шароитда F-24 ва N-14 алкалоидларининг манфий инотроп таъсири. Ордината ўқида – мускулнинг фоиз ҳисобида қисқариш кучи. Препаратни қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n = 6$).

Олинган натижалар таҳлиliga кўра, F-24 ва N-14 алкалоидлари таъсирида папилляр мускул қисқариш кучининг NiCl₂ мавжуд шароитга нисбатан қўшимча камайиши ушбу алкалоидлар Na⁺/Ca²⁺-алмашинувчи тизим орқали ҳужайрага Ca²⁺ ионлари киришини камайитиришига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

Юқорида келтирилган барча тадқиқот натижаларидан шуни хулоса қилиш мумкинки, F-24 ва N-14 алкалоидларининг манфий инотроп таъсири асосида кўпгина механизмлар мавжуд бўлиб, улар СР даги Ca²⁺-ионлар микдорини камайтиради. СР даги Ca²⁺-ионлар бошқарувида асосан Na⁺/Ca²⁺-алмашинувчи тизим ва СР Ca²⁺-транспорт тизими иштрок этишини инобатга олсак, ўрганилаётган алкалоидлар келтириб чиқарган манфий инотроп эффектлар Ca²⁺ транспорт қилувчи тизимларга ўз таъсирини ўтказишидан далолат беради.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. David A. Eisner, Jessica L. Caldwell, Kornél Kistamás, and Andrew W. Trafford//Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart//The journal of clinical Investigation 2003 Mar 1; 111(5): 597–600.
2. Jeremy Pinnell, MB ChB FRCA Simon Turner, BSc MB ChB FRCA Simon Howell, Cardiac muscle physiology//Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 7, Issue 3, June 2007, Pages 85–88.
3. Rodriguez-Contreras A1, Nonner W, Yamoah EN.// Ca²⁺ transport properties and determinants of anomalous mole fraction effects of single voltage-gated Ca²⁺ channels in hair cells from bullfrog saccule.// J Physiol. 2002 Feb 1;538(Pt 3):729-45.

4. Sun YG1, Cao YX, Wang WW, Ma SF, Yao T, Zhu YC.// Hydrogen sulphide is an inhibitor of L-type calcium channels and mechanical contraction in rat cardiomyocytes// Cardiovasc Res. 2008 Sep 1;79(4):632-41.
5. Elisa Bovo,¹ Stefan R. Mazurek,¹ Michael Fill,² and Aleksey V. Zima¹// Cytosolic Ca²⁺ buffering determines the intra-SR Ca²⁺ concentration at which cardiac Ca²⁺ sparks terminate// Cell Calcium. 2015 Sep; 58(3): 246–253.
6. Hasenfuss G., Maier L.S., Hermann H.–P., Luers C., Hunlich M., Zeitz O., Janssen P.M.L., Pieske B. Influence of Pyruvate on contractile performance and Ca²⁺ cycling in isolated failing human myocardium // Circulation. – 2002. – V.105. – P.194–199.
7. Shahrzad Movafagh,¹ Lars Cleemann,² and Martin Morad^{1,2}//Regulation of Cardiac Ca²⁺ Channel by Extracellular Na⁺// Cell Calcium. 2011 Mar; 49(3): 162–173.
8. Vinokurov A.A.¹, Alabovsky V.V.¹, Hamburov V.V.¹, Maslov O.V.¹ /Diastolic dysfunction as a result of reverse Na⁺/Ca²⁺ exchange in case of "calcium paradox" in the heart muscle// научно-медицинский вестник центрального черноморья // № 52 , 2013 C54-62

РЕЗЮМЕ

F-24 ВА N-14 АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ КАРДИОМИОЦИТ Ca²⁺- ТРАНСПОРТ ТИЗИМЛАРИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ТАВСИФЛАШ

**Жумаев И.З., Усманов П.Б., Зайнобиддинов А.Э., Жўрақулов Ш.Н.,
Виноградова В.И.**

Ушбу тадқиқотда F–24 ва N–14 изохинолин алкалоидларининг манфий инотроп таъсири курсатиш механизми текширилди. Тажрибаларда алкалоидларнинг кардиомиоцитларда СР Ca²⁺-транспорт тизимларига ва Na⁺/Ca²⁺-алмашинувчи тизим функциясига таъсири текширилди. F–24 ва N–14 алкалоидларининг манфий инотроп таъсир механизми СР дан Ca²⁺ ионларининг чиқишига ва Na⁺/Ca²⁺-алмашинувчи тизим орқали хужайрага Ca²⁺ ионлари киришини камайитириши билан тавсифланди.

Калит сўзлар: Кребс, изохинолин, кардиомиоцит, папилляр мускул, ион канал, инотроп.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ АЛКАЛОИДОВ F-24 И N-14 НА Ca²⁺-ТРАНСПОРТИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ КАРДИОМИОЦИТОВ

**Жумаев И.З., Усманов П.Б., Зайнобиддинов А.Э., Журакулов Ш.Н.,
Виноградова В.И.**

В этом исследовании были изучены механизмы отрицательное инотропное действие изохинолиновые алкалоидов F-24 и N-14 на активность сокращения папиллярных мышц сердце крыс. В экспериментах исследовано влияние алкалоидов на функцию транспортную систему Ca^{2+} CP и системы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Механизм отрицательного инотропного действия алкалоидов F-24 и N-14 характеризуется выходом из CP и входом в клетку через систему $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника ионов Ca^{2+} .

Ключевые слова: кребс, изохинолин, кардиомиоциты, папиллярная мышца, ионный канал, инотропный.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE MECHANISM OF ACTION OF ALKALOIDS F-24 AND N-14 ON THE Ca^{2+} TRANSPORTING SYSTEMS OF CARDIOMYOCYTES

**Jumaev I.Z., Usmanov P.B., Zaynobiddinov A.E., Jurakulov Sh.N.,
Vinogradova V.I.**

In this study, the mechanisms of the negative inotropic effect of the isoquinoline alkaloids F-24 and N-14 on the activity of the contraction of the papillary muscles of the rat heart were studied. The experiments investigated the effect of alkaloids on the function of the Ca^{2+} CP transport system and the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger system. The mechanism of the negative inotropic action of the F-24 and N-14 alkaloids is characterized by exit from the CP and entry into the cell through the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ system of the Ca^{2+} ion exchanger.

Key words: Krebs, isoquinoline, cardiomyocytes, papillary muscle, ion channel, inotropic.

УДК 615.032

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И ИЗУЧЕНИЕ СУММАРНОГО БЕЛКА ТРАВЫ *ECHINACEA PURPUREA*

ЗУПАРОВА З.А., МАТАЗИМОВ М.Т., ОЛИМОВ Н.К.

Ташкентский Фармацевтический институт

Проведены исследования по определению микробиологической чистоты и изучению суммарного белка травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*), выращиваемой в Узбекистане. Изучение микробиологической чистоты проводили в лаборатории микробиологии

Испытательного Центра медицинской продукции при ООО «Дори воситаларини стандартлаш Илмий Маркази» согласно методике ГФ XI вып. 2 и изменению №2, категории 4Б. В результате определения суммарный белок в сырье составил 7,5%.

Ключевые слова: эхинацея пурпурная, сырьё, микробиологическая чистота, бактерии, суммарный белок.

В настоящее время отмечается широкое распространение вторичных иммунодефицитов, связанных с урбанизацией, химизацией, повышенной стрессовой нагрузкой, приводящих к срывам в функционировании иммунной системы. Такие состояния нуждаются в иммунокоррекции. Вещества, стимулирующие неспецифическую защиту организма, должны быть эффективны, доступны, безвредны. В связи с этим, особое место занимают исследования, связанные с внедрением в медицинскую практику лекарственных препаратов растительного происхождения, изучение их химического состава и разработка оптимальных технологий получения на их основе доступных лекарственных средств. Растительное сырьё является экологически чистым, применение его базируется на глубокой взаимосвязи человеческого организма и природных компонентов. Поиск новых видов сырья и изучение ранее применявшихся растений в качестве потенциальных источников для получения препаратов иммуномодулирующего действия актуальна [1,2]. Лекарственные средства на основе эхинацеи можно отнести к группе растительных средств, повышающих активность неспецифических факторов защиты организма и системы иммунитета. Стимуляция костномозгового кроветворения препаратами эхинацеи увеличивает количество лейкоцитов и клеток РЭС селезёнки. Препараты эхинацеи обладают мягким, поливалентным действием и практически не имеют побочных действий [3,4].

В связи с этим одной из актуальных задач фармации является разработка новых эффективных отечественных иммуностимулирующих лекарственных средств.

Целью настоящего исследования является определение микробиологической чистоты и изучение суммарного белка травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea*), выращиваемой в условиях Узбекистана, так как качество лекарственно растительного сырья зависит от микробиологической чистоты и количества суммарного белка.

Экспериментальная часть. Определение микробиологической чистоты травы эхинацеи пурпурной, культивируемой в Узбекистане, проводили в лаборатории микробиологии Испытательного Центра медицинской продукции при ООО «Дори воситаларини стандартлаш Илмий Маркази» согласно методике ГФ XI вып. 2 и изменению №2, от 12.10.2005

категория 4Б, по показателю «Микробиологическая чистота». Следует отметить, что в ведущих зарубежных фармакопеях тест на микробиологическую чистоту в НД, как правило, не приводится, но он обязательно предполагается [4,5]. Это связано с тем, что все лекарственные средства в развитых странах производятся в соответствии с требованиями GMP, где контроль микробиологической чистоты обязателен.

Испытания проводили в условиях стерильного бокса, при температуре помещения 21°C и влажности 68%. Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Результаты определения микробиологической чистоты травы
*Echinacea purpurea***

Показатели	Требования нормативных документов	Результаты анализа	Соответствие требованиям НТД
Общее число аэробных бактерий (в 1 г)	Должно быть не более 10^5 /1 грамме (суммарно)	800 КОЕ	Соответствует
Общее число дрожжевых и плесневых грибов (в 1 г)	Должно быть не более 10^4 /1 грамме	1000 КОЕ	Соответствует
<i>Escherichia coli</i> (в 1 г или 1 мл)	Должна отсутствовать	Отсутствует	Соответствует
Энтеробактерии и др. грамотрицательные бактерии	Должно быть не более 10^3 /1 грамме	Отсутствует	Соответствует
<i>Salmonella</i> (в 10 г или 10 мл)	Должна отсутствовать	Отсутствует	Соответствует

Объектами исследования для определения содержания суммарного белка служили измельченная надземная часть эхинацеи, аналитические весы, фильтровальная бумага, коническая воронка, ФЭК марки КФК-3, натрий

едкий, сигнетовая соль, реактив Несслера, очищенная вода, концентрированная серная кислота, перекись водорода.

Для определения содержания белка в выделенной фракции, отбирали аликвотную часть в термостойкую колбу (5 - 10 мл). К отобранной аликвотной части прибавляли конц. H_2SO_4 . Колбу помещали на песчаную баню, при температуре 400 °С. При этом не допускалось бурное кипение. В охлажденную колбу осторожно прибавляли очищенной воды и количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл. После охлаждения, объем колбы доводили до метки и тщательно перемешивали. После минерализации для определения содержания белка по азоту отбирали аликвоту, в зависимости от предполагаемого содержания белка. При высоком содержании азота в пробе, проводили разведение. К отобранной аликвоте, добавляли до половины объема очищенной воды. Затем раствор нейтрализовывали. И добавляли 1 мл реактива Несслера. Раствор в колбе доводили до метки водой и тщательно перемешивали. При этом раствор должен быть совершенно прозрачным. Через 15 минут после закрашивания, раствор колориметрировали на ФЭК. Полученные результаты приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2

Результаты анализа суммарного белка *Echinacea purpurea*

Образец	Навеска, г	Аликвот, мл	Оптическая плотность при 400 нм	Содержание белка, %	Полученный результат, %
1	0,405	0,2	0,083	6,5	7,5
2	0,412	0,2	0,112	8,6	

Выводы. Исходя из полученных результатов исследования, образец соответствует требованиям НД, по показателю «Микробиологическая чистота». Суммарный белок сырья эхинацеи пурпурной в среднем составил 7,5%. Полученные данные будут использованы для химической характеристики и стандартизации сырья эхинацеи выращиваемой в Узбекистане.

Литература.

1. Бизунок Н.А. Эхинацея: ботаника, история, химия, фармакология // Медицинские новости. - 2006. - №4. С. 19-26
2. Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А. Лекарственные средства из растений. М.: АДРИС.-2009.- 432с.
3. Сидельников Н.И., Осипова В.И., Сидельников А.Н., Хазиева Ф.М. Фармакологически активные алкамиды в сырье эхинацеи пурпурной // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. -2015. - №8. С.3-8.
4. Крепкова Л.В., Шустов Е.Б. Сравнительная характеристика доклинических параметров безопасности и эффективности препаратов эхинацеи пурпурной // Биомедицина- 2017.- №2, С.53-65
5. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. - 11 изд. - Москва: Медицина, 1990. - Вып. 2. — 398 с.

ECHINACEA PURPUREA ER USTKI QISMINI MIKROBIOLOGIK TOZALIGI VA TARQIBIDAGI OQSIL YIGINDISINI ANIQLASH

ЗУПАРОВА З.А., МАТАЗИМОВ М.Т., ОЛИМОВ Н.К.

Ўзбекистонда етиштирилаётган кизил эхинацея (*Echinacea purpurea*) хомашёсининг микробиологик тозалиги «Дори воситаларини стандартлаш Илмий Маркази» да ДФ XI 2 наشري ҳамда №2 ўзгартириш киритилган 4Б категория бўйича аниқланди. Хомашё таркибидаги оксил йиғиндиси ўрганилди. Олинган натижаларга кўра хомашё таркибидаги оксил йиғиндиси миқдори ўртача 7,5% ташкил этди.

Калит сўзлар: *тўқ қизил эхинацея, хомашё, микробиологик тозалик, бактериялар, оксил йиғиндиси.*

Zuparova Z.A., Matazimov M.T., Olimov N.K.

DETERMINATION OF MICROBIOLOGICAL CLEanness AND STUDY OF TOTAL PROTEINES OF HERBS OF ECHINACEA PURPUREA

Have studies been carried out to determine the microbiological purity and the study of the total protein of the herb *Echinacea purpurea* grown up in Uzbekistan. The study of microbiological purity was carried out in the laboratory of microbiology of the “Scientific center of standardization of medicines” LLC

according to the method of State PHarmacopea XI vol. 2 and change № 2, category 4B. As a result of the determination, the total proteines in the raw material was 7.5%.

Key words: *Echinacea purpurea*, raw materials, microbiological purity, bacteria, total proteines.

УДК: 616-248: 616-036.865:616.379-008.64

ВЗАИМОСВЯЗЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Махпиева Г.К., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр Педиатрии МЗ РУз.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети.

За последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества случаев аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня, а также одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем современной педиатрии и находится в центре внимания клиницистов различных специальностей. И это в свою очередь является самым частым хроническим заболеванием бронхолегочной системы у детей [1,2,3,4].

В детском возрасте на бронхиальную астму приходится более 90 % всех случаев бронхообструктивного синдрома. В 27–33 % случаев бронхиальная астма начинается до 1 года, в 55 % случаев — до 3 лет, в 80–85 % — до 6 лет. В школьном и подростковом возрасте бронхиальная астма дебютирует реже. Но, несмотря на это бронхиальная астма является наиболее частой причиной госпитализации в школьном и подростковом возрасте. В связи, бронхиальная астма госпитализируется 72 % детей в возрасте до 3 лет, 78 % — от 3 до 8 лет, 90 % — 8–14 лет и 94 % — старше 14 лет. Бронхиальная астма, начавшись в детском возрасте, продолжается у 40–70 % взрослых пациентов, нередко принимая тяжёлое течение. Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 334 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из них - дети [5,6].

Случаи угрожающих жизни приступов отмечены именно у подростков. У 30–50 % детей БА может прекратиться в период полового созревания, однако в зрелом возрасте болезнь возвращается, а у 74–87 % детей бронхиальная астма продолжается в зрелом возрасте. Препубертатный и пубертатный периоды являются критическими для бронхиальной астмы, так как около 80% смертей при БА приходится на возрастной интервал 11–16

лет. Являясь одной из наиболее распространённых хронических детских болезней, бронхиальная астма обуславливает не только крайне высокий уровень расходов здравоохранения на данную нозологию, но и значительное снижение качества жизни пациентов и членов их семей [6,7,8].

1. В настоящее время накоплено достаточно доказательств того, что трансформация детской БА во взрослую происходит именно в пубертатном возрасте, что делает особенно актуальной проблему подростковой БА. Так, проведение длительных исследований в отношении взаимосвязи «детской» и «взрослой» бронхиальная астма показало, что симптомы бронхиальной астмы исчезают у 30–50% детей в пубертатный период, но часто возобновляются во взрослом возрасте. Однако даже при условии исчезновения клинических признаков БА функция легких у пациентов часто остается нарушенной, сохраняются кашель и признаки гиперреактивности бронхов, что не гарантирует отсутствия прогрессирования заболевания в дальнейшем. Также отмечено, что в клиническое течение БА у подростков могут вмешиваться самые различные факторы, от которых зависит дебют и дальнейшее прогрессирование заболевания, неадекватная реакция на лечение, соблюдение комплаенса, контроль над бронхиальной астмой и пр. [13].

Большое количество экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований свидетельствует, что факторы окружающей среды, быстрая урбанизация, плохой контроль за загрязнением окружающей среды, сложный характер загрязнения воздуха играют роль в усилении симптомов астмы [13]. Большое число исследований во всем мире доказывает, что пассивное курение, в том числе при его пренатальном воздействии, является причиной обструктивных болезней в раннем детстве, особенно во взаимодействии с острыми респираторными вирусными инфекциями. Показана более низкая распространенность астмы среди детей, живущих на фермах, однако не идентифицировано никаких специфических причин, которые имеют защитный эффект. Отмечается, что симптомы астмы более распространены среди детей, которые лечились антибиотиками в раннем детстве. [11, 12, 14].

Тяжелая персистирующая астма была относительно более распространенной в Восточной и Центральной Европе (22% от всей астмы и 41% от всей персистирующей астмы) и менее распространенной в Азиатско Тихоокеанском регионе.

Трудности диагностики и лечения БА у детей, особенно в раннем возрасте, связаны с незрелостью дыхательной и иммунной систем, влиянием преморбидного фона, трудностями выбора адекватного способа доставки лекарственных средств, различной, иногда непредсказуемой реакцией на лечение, а также с небольшим количеством доказательных рекомендаций по лечению астмы у детей [9, 10].

Ожирение занимает одно из ведущих мест среди алиментарно-зависимых заболеваний и является болезнью цивилизации из-за условий, которые создаются благодаря развитию общества: рафинированное питание с большим содержанием жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом, гиподинамия, переизбыток и нарушение режима дня [15, 18].

Интересно, что время пубертата известно, как период, когда наиболее часто возникает ожирение и увеличивается ИМТ, по нормам ВОЗ составляющий 18,5—24,9 кг/м². Некоторые исследователи объясняют эти процессы повышенным содержанием жировой ткани в организме подростка, чему могут способствовать разнообразные гормональные нарушения в этот период [16].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что ожирение — одна из наиболее очевидных, но игнорируемых обществом проблем здравоохранения в XXI-м веке. Раньше детское ожирение встречалось редко, и в течение многих лет реальные доказательства связи между наличием ожирения в детском возрасте и массой тела у взрослого человека отсутствовали. По данным ВОЗ, число людей с ожирением и избыточным весом удвоилось за последние 30 лет. В 2008 г. 1,5 млрд людей имели избыточный вес. В 2010 г. 43 млн детей страдали избыточным весом и ожирением. Распространенность детского ожирения в крупных европейских странах и Северной Америке в последние десятилетия принимает эпидемические масштабы. Так, в США 10% детей первых двух лет жизни имеют избыточный вес или ожирение, в возрасте от 2 до 5 лет число детей с избыточным весом превышает 20% [36,37].

Повышенный ИМТ является существенным фактором риска в отношении многих неинфекционных заболеваний и может обуславливать более высокую вероятность не только ожирения, но и сердечно-сосудистой патологии и смертности во взрослом возрасте [17, 18].

Установлено, что у детей, страдающих ожирением, повышается уровень общей заболеваемости и снижается сопротивляемость организма к ряду инфекций. Наконец, ожирение приводит к более ранней инвалидизации за счет развития хронических заболеваний и увеличивает уровень общей смертности [19,20,21].

Известно, что избыточная масса тела, как у взрослых, так и у детей, является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, раннего атеросклероза, патологии желудочно-кишечного тракта (неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), ортопедической патологии, репродуктивных нарушений. Поэтому проблема ожирения находится на стыке различных областей медицины – педиатрии, терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии, гинекологии, андрологии, неврологии [22].

С распространением ожирения множатся связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболевания и другие (рис. 1). От заболеваний, связанных с ожирением, в мире ежегодно умирают 2,5 миллиона человек. Избыточная масса тела в детском возрасте часто трансформируется в ожирение у взрослых, которое, в свою очередь, представляет собой серьезную угрозу для здоровья [24].

Растет частота осложненного (морбидного) ожирения у детей; наиболее частые осложнения ожирения (неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна) могут быть диагностированы уже в младшем школьном возрасте [23,26,27,28].

Бурное нарастание ожирения во всех возрастных группах людей в большей степени связано с изменением образа жизни: снижение двигательной активности (компьютеризация, автомобилизация, урбанизация), изменение характера питания (переедание) и т. д. [23].

Также известно, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с одним из фенотипов бронхиальной астмы, исследования в этом направлении еще ведутся. Доказано, что абдоминальный жир является эндокринным органом, синтезирующим провоспалительные цитокины, которые могут поддерживать процесс воспаления в дыхательных путях при бронхиальной астме [25].

Связь между ожирением и бронхиальной астмой обсуждается представителями разных специальностей. Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе.

Еще одним значимым фактором, обуславливающим связь между ожирением и БА, является влияние адипокинов на воспаление бронхов. Жировая ткань метаболически активна, участвует в энергетическом гомеостазе и иммунных ответах. Она секретирует биологически активные цитокины, включая TNF- α , IL-6 и другие адипокины (лептин, адипонектин и резистин). Возможные механизмы взаимосвязи ожирения и БА с участием адипокинов рассмотрены в обзоре В.Н.Минеева и Т.М.Лалаевой [25].

В Международный консенсусный доклад по диагностике и лечению астмы (GINA) [13] это положение было включено в определение: «хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, при котором много клеток играют роль, включая тучные клетки и эозинофилы». Эти три компонента – хроническое воспаление, обратимая обструкция и увеличенная бронхиальная реактивность – формируют основу для современного определения астмы [8].

У тучных детей значительно снижена двигательная активность, что неблагоприятно сказывается на развитии высшей нервной деятельности.

Существуют также определенные опасения, что дети с бронхиальной астмой, получающие лечение ингаляционными кортикостероидами, будут в

подростковом и юношеском периоде развиты хуже здоровых сверстников, будут иметь более низкие показатели роста и, возможно, более высокие показатели массы. Имеющиеся научные данные по этому вопросу часто неоднозначны и до сих пор вызывают дискуссии среди специалистов [25].

До настоящего момента нет определенности, является ли астма на фоне ожирения отдельным фенотипом. Вместе с тем особенности патогенеза и течения заболевания у таких пациентов не вызывают сомнения. В качестве ключевых механизмов формирования фенотипа могут рассматриваться как клиничко-анатомические особенности больных с ожирением, так и иммунологические и биохимические взаимосвязи.

Механизм формирования астмы при ожирении существенно отличается для мужчин и женщин, что требует учета половых различий при проведении популяционных и клинических исследований [32].

В настоящее время продолжается поиск характерных патологических и молекулярных особенностей фенотипов БА, которые могут стать основой для разработки индивидуальной терапии и для прогнозирования течения [23].

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении и характеризуется высокой вероятностью рецидива после окончания курса терапии [23].

Критическими периодами для начала избыточной прибавки в массе являются первый год жизни, возраст 5-6 лет и период полового созревания. До 30-50% детей, страдающих ожирением, сохраняют симптомы этого заболевания в юношеском возрасте и последующих возрастных периодах [32,33,34]. Регулирующее влияние эндокринной системы при бронхиальной астме осуществляется через системы: ГГНС – гипоталамус–гипофиз–надпочечники (кортиколиберин–АКТГ–кортикостероиды–лимфоцит); ГГСТ – гипоталамус–гипофиз–тимус (соматолиберин–СТГ–тимус–лимфоцит); гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа (тиролиберин–ТТГ–тиреоидные гормоны) [37].

Известны некоторые патогенетические звенья, объясняющие негативное влияния висцерального ожирения на течение БА [23]. К ним относятся изменение механики дыхания, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, иммунологические и гормональные нарушения. Важно, что наличие именно висцерального типа ожирения усугубляет течение БА [32]. Даже в отсутствие БА избыточное отложение жировой ткани приводит к физиологическим изменениям функции легких, включая снижение легочных объемов, увеличение ригидности грудной клетки, повышение кислородной стоимости дыхания с формированием диспноэ [33,34].

Таким образом, актуальной проблемой современной медицины является оптимизация лечения больных с сочетанной патологией, число которых увеличивается в последние годы [35]. Наличие нескольких заболеваний

одновременно влияет на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнений и создает трудности для лечения больных.

Результаты последних исследований свидетельствуют о тесной взаимосвязи ожирения и БА, которая обеспечивается множеством этиопатогенетических механизмов. Несомненно, что течение БА и ответ на лечение препаратами разных групп у больных с повышенной массой тела и ожирением имеет свои особенности, а это обуславливает необходимость дифференцированного подхода в достижении контроля БА у больных данной категории [29].

Таким образом, отмечаемый эпидемический рост распространения избыточной массы тела и ожирения во всем мире требует серьезного отношения со стороны медицинских, общественных и политических институтов.

Несмотря на несомненную актуальность проблемы ожирения, сохраняется низкая информированность и настороженность населения по данной проблеме. Наличие избыточной массы тела у ребенка в широких слоях населения не считается поводом для беспокойства, поэтому в большинстве случаев родители обращаются к врачу через несколько лет после начала заболевания [30,31].

И это в свою очередь приводит к усугублению уже присутствующих в организме патологических процессов (в том числе и бронхиальной астмы) и тяжелым неблагоприятным последствиям.

ЛИТЕРАТУРА

2. А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева, Е.В. Лешенкова, Тяжелая бронхиальная астма. - Медицинский совет. – Ж. — 2014. — № 16.
3. Аверьянов А.П., Болотова И.В., Зотова С.А. Ожирение в детском возрасте. // Лечащий врач. — М., 2010. — №2. — С.13-15.
4. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Наумова О.С. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением: клинические особенности, диагностика, лечение. Астма и аллергия 2015; 1: 3–6. [Astaf'eva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A., Naumova O.S. Phenotype of asthma with obesity: clinical features, diagnosis, treatment. Astma i allergija 2015; 1: 3–6. (in Russ)].
5. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма. *Лечащий врач*. 2014;4:8-12.
6. Астафьева, Н. Г. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев // Лечащий врач. 2011. № 1. Спец. вып. С. 1–8.

7. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. 4-е изд., испр. и доп. М. : Атмосфера, 2012. 108 с.+8
8. Бронхиальная астма: современные концепции диагностики и лечения: Научно-информационный материал. — Москва, 2011. — 127 с.
9. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. // Реферативный медицинский журнал. — 2000. — № 9. — Т. 24. — С. 1140-1146.
10. В.Н.Минеев, Т.М.Лалаева, Т.С.Васильева, В.И.Трофимов, Фенотип бронхиальной астмы с ожирением, Пульмонология 2'2014, С.102-107.
11. Васюкова О. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. М.: Институт детской эндокринологии ЭНЦ, 2013. 18 с.
12. Воскресенская Т.Г. Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления. // Проблемы эндокринологии. — М., 2006. — №6. — С. 51-54.
13. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Богорад А.Е. Различные формы бронхолегочной патологии в международной статистической классификации болезней X пересмотра // Педиатрия. 2003. №4. С. 42—46.
14. Кондратьева Л.В. Метформин — испытание временем // Русский медицинский журнал. Эндокринология.— М., 2007. — Т.15. №27. — С.13-15.
15. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Рос. аллергол. журн. 2013. № 1. С. 15—24.
16. Пушко Л.В., Овсянников Д.Ю. Бронхиальная астма у детей: Учебно методическое пособие к изучению курса «Детские болезни». – М.: Изд-во РУДН, 2012.
17. Радченко Е.М., Слаба О.Р. Бронхиальная астма на фоне ожирения и лептина крови // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XVI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2013.
18. Ревякина В.А., Филатова Т.А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей. Леч. врач. 2006; 1: 52–59.
19. Сагитова Г.Р., Отто Н.Ю. Осложнения сахарного диабета у детей. Астрахань: АГМ, 2010.
20. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А., Стахеева М.Н., Васильева М.В., Чердынцева Н.В. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях // Сибирский онкологический журнал. — 2010. — № 3(39). — С. 38-47.
21. Солодилова Е.А., Кондратьева Е.И., Кравец Е.Б., Горбатенко Е.В., Особенности полового созревания у мальчиков с ожирением // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. №3. С. 158—164.

22. Сорвачева Т.Н., Петеркова В.А., Титова Л.Н., Пырьева Е.А., Витебская А.В. Ожирение у подростков //Лечащий врач, 2006, №4, с. 50-54.
- 23.Чернуцкий В.Г., Одинец Ю.В., Морозова А.Д. Влияние альфа-адреноблокатора пирроксан на показатели бронхиальной проходимости у детей, больных бронхиальной астмой // Медицина сьогодні і завтра. — 2010. — № 1. — С. 118-120.
- 24.Шарвадзе Г.Г., Курбатов Д.Г., Поддубская Е.А., Мамедова М.Н. Андроген-дефицитное состояние и сердечно-сосудистые заболевания: актуальные вопросы коморбидности в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):532-538.
25. Яшина Л.А., Ищук С.Г. Бронхиальная астма у больных ожирением – особый фенотип заболевания. Астма та алергія 2011; 4: 46–49. [Jashina L.A., Ishhuk S.G. Asthma in obese patients is a special phenotype of the disease. *Astma ta alergija* 2011; 4: 46–49;
- 26.Aaron S.D., Vandemheen K.L., Boulet L.P. et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *Can. Med. Assoc. J.* 2008; 179: 1121–1131.
- 27.Anderson WJ, Lipworth BJ. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(4):237-242. doi:10.1016/j.anai.2011.12.006.+74
- 28.ARIA Report. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; Suppl.
- 29.Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and three repeat multicountry crosssectional surveys. *Lancet.* 2006; 368 (9537): 733–743.
- 30.Lessard A., Turcotte H., Cormier Y., Boulet L.*Ph.Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest* 2008; 134: 317–323.
- 31.Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe // *Eur. J. Pediatr.* 2000. Vol. 159 (Suppl. 1). P. 14–34.
- 32.Loerbroks A., Apfelbacher C.J., Amelang M., Stürmer T. Obesity and adult asthma: potential effect modification by gender, but not by hay fever. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18: 283–289.
- 33.Maniscalco M., Zedda A., Faraone S. et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 102–108.
- 34.Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N.,et al. // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3. — P.1029-1033.
- 35.Mosen D.M., Schatz M., Magid D.J., Camargo C.A. Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 507–511.
- 36.Wynne K., Stanley S., McGowan B.,et al. // *J. Endocrinol.* — 2005. — Vol.184. — P.291-318.

- 37.WHO European centre for environment and health. Effects of air pollution on children's health and development - a review of the evidence. WHO Regional office For Europe, Bonn, 2005.
- 38.WHO. int [Internet]. Global Health Observatory (GHO) data. Overweight and obesity [cited 2017 Aug 9].

УДК 577-125.324.00.56.435.008

ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЛИПИДЛАРНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИ

Мустафакулов М.А., Саатов Т.С.

Мирзо Улуғбек номидаги ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё
институту

E-mail:mmustafakulov@bk.ru

Калит сўзлар: антиоксидант химоя тизими, липидларнинг пероксидланиши, эркин радикаллар, гипергликемия, малон диальдегид, каталаза, глюкоза.

Мавзунинг долзарблиги: Қандли диабет касаллигининг ривожланиш патогенезида оксидланиш стресснинг ўрни беқиёсдир. Оксидланиш стресси жараёни организмда липидлар пероксидланиши (ЛПО) ва антиоксидант химоя тизими (АОХТ) ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши натижаси ҳисобланади. Маълумки, тирик организмларда ЛПО нинг жадаллиги маълум бир меъёр асосида ушлаб турилади, мана шу меъёр организм метоболизмининг энг ишончли гарови ҳисобланади. Айрим ҳолларда эркин радикалларнинг ҳосил бўлиши ва улар билан АОХТ ўртасидаги мувозанатнинг издан чиқиши хужайра, тўқима, организм даражасидаги бузилишларга сабаб бўлади, натижада оксидланиш стресс жараёнининг интенсивлиги ошади [1]. Бундай ҳолатда хужайра мембранаси ўтказувчанлигига жиддий таъсир кўрсатади. Қандли диабет касаллигида юзага келган оксидланиш стресс жараёни эркин радикалларнинг ҳосил бўлиш манбаларининг кўпайиши ҳамда уларнинг зарарли таъсир механизмининг потенциаллашуви билан боғлиқ мустаҳкам ёпиқ айлана ҳосил бўлишига сабаб бўлади, бу эса тўқималарнинг зарарланишига олиб келади [4]. Қандли диабетда оксидланиш стрессининг ривожланиши учун шароит юзага келади, оксидланиш субстратлари: глюкоза ва липидлар миқдори ортади, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза каби табиий антиоксидант системаларнинг ҳосил бўлиши ва фаоллиги пасаяди. Бу эса хужайра мембранаси структурасининг перекисли бузилишига, турли оксилларнинг функционал фаоллигининг пасайишига, апоптознинг фаоллашига олиб келади [5]. ЛПО жараёни организм хужайра ва тўқималарининг ҳаётий фаолияти учун зарур. Бироқ бу жараёнларнинг интенсивлашуви организмда турли касалликларнинг келиб чиқишига сабаб бўлади. Физиологик шароитда

липидларнинг пероксидланиш жараёни АОХТ ҳисобига меъёрида ушлаб турилади [6].

Тадқиқотнинг мақсади: 2-тур қандли диабет касаллиги билан касалланган беморлар қонида гипергликемия шароитида ЛПО нинг охири маҳсулоти ҳамда АОХТ ферментларининг фаоллигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг материали ва усуллари: Мазкур тадқиқотга 54 нафар 2 тур қандли диабет билан касалланган беморлар жалб қилинди. Бунинг учун ЎзРССВ Эндокринология Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази клиникасида даволанаётган беморлар ва 50 нафар соғлом кишилар қонидан фойдаланилди. Қон намуналари таркибидаги глюкоза миқдори (наҳорги) Enrumatic-colorimetrik test. GOD-POD (CypressDiagnostics,Belgium) тўплами ёрдамида аниқланди. Малон диальдегид (МДА) миқдори унинг 2-тиобарбитур кислота билан юқори ҳароратда, кислотали рН муҳитида рангли триметин комплекси ҳосил қилишга асосланган реакцияга кўра аниқланди [3]. Антиоксидант ҳимоя тизими ҳолатини каталаза (КФ 1.11.1.6) ферменти фаоллигини 2 мл 0.03% ли H_2O_2 , 4% ли $(NH_4)_2MoO_4$ орқали реакция 410 нм тўлқин узунлигида текширилди. Глутатионредуктаза (ГР) (КФ.1.6.4.2) ферментининг фаоллигини аниқлашда НАДФН нинг камайиши ҳисобига 37°C да 10 мин давомида 340 нм тўлқин узунлигида ўлчанади. НАДФН нинг 1 грамм оксил 1 дақиқа микромолда ифодаланади [4]. Супероксиддисмутаза фаоллигини аниқлаш. (СОД) (КФ1.15.11) Бу усул нитросиним тетрозол (НСТ) моддаси супероксид анионларини аэроб шароитида фенозин метасулфат ҳамда НАД.Н билан биргаликда реакцияни қайтаради [6].Тадқиқот натижаларининг статистик таҳлили “EXCEL” ва “AnalystSoft, BioStat”статистик дастур асосида таҳлил қилинди. Оксил миқдори Lowгу усулида аниқланди.

Олиб борилган тадқиқотлар давомида қандли диабет билан касалланган беморлар қон намуналаридан глюкоза, МДА миқдори, каталаза, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза фаоллиги аниқланди. Назорат гуруҳи сифатида соғлом кишилар қонидан фойдаланилди. Олинган натижалар қуйидаги жадвалларда келтирилган.

1-жадвал

2-тур қандли диабет билан касалланган беморлар ва соғлом кишилар қонида глюкоза, гликозирилланган гемоглобин ва МДА миқдори.

№	Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=50)	2-тур қандли диабет билан касалланган беморлар(n=54)
1.	Глюкоза (ммол/л) (мг/дл)	5,29 (95,31) ± 5,8	8,91 (146,11) ± 9,7

2.	HbA1c(%)	5,21 ± 0,48	8,15 ± 0,76
3.	Гемоглобин (г/дл)	114 ± 3,18	118 ± 4,02
4.	МДА (мкмол/л)	2,25 ± 0,11	3,78 ± 0,09

Натижалардан кўриниб турибдики, 2-тур қандли диабет билан касалланган беморлар қонида наҳорги ва овқатлангандан кейинги глюкоза миқдори солиштирилганда наҳорги глюкоза миқдори 8,91 ммол/лни ташкил қилиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 5,29 ммол/лга тенглиги аниқланди. Овқатдан кейинги глюкоза миқдори назорат гуруҳида тажриба гуруҳига нисбатан 2 маротаба кам эканлигини кўрсатди. Бу кўрсаткичлар гликирланган гемоглобин билан солиштирилди. HbA1c% назорат гуруҳида 5,21 % ни, 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда 8,15 % эканлигини тадқиқотимиз натижалари кўрсатди. Маълумки, гипергликемияда наҳорги глюкоза миқдори қандли диабет ташҳисида асосий ўрин эгаллайди. Қандли диабет касаллигида оксидланиш стрессининг ривожланиши учун қулай шароит юзага келишига асосий сабаб, оксидланиш субстратлари глюкоза, гликирланган гемоглабин, каталаза, МДА ҳамдалипидларнинг миқдори ортади глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза каби табиий антиоксидант системаларнинг ҳосил бўлиши ҳамда уларнинг фаоллиги пасаяди.

2-жадвал

**2-тур қандли диабет беморларда ва соғлом кишилар қонида АОХТ
фаоллиги**

№	Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (n=50)	2 тур қандли диабет беморлар(n=54)
1	Каталаза (мкКат/л)	20,17 ± 0,15	49,97 ± 0,27
2	Глутатионредуктаза (мкмол/мл)	4,87 ± 0.11	2,39 ± 0.09
3	Супероксиддисмутаза (МЕ/мл)	3,59 ± 0.09	1,17 ± 0.05

Оксидланиш стресси ва ЛПО хужайра мембранаси структурасини пероксидли бузилишига, турли оқсилларнинг функционал фаоллигинининг пасайишига ва апоптознинг фаоллашуви олиб келади [6].

Гипергликемия ҳолатидаги глюкозанинг юқори миқдори қонда эркин радикаллар ҳосил бўлишининг асосий субстратларидан биридир. Қандли диабетда гипергликемия оксидланиш стрессининг жадаллаштирувчи омилларидан бири эканлигини кўрсатади. Бундан ташқари гипергликемия кислороднинг фаол шакллари ҳосил бўлишига жавобгар бўлган: глюкоза

оксидланишнинг полион йўли, сорбитол-дигидрогеназа таъсирида сорбитолни фруктозага айланиши, эндотелиал ва силлиқ мускул хужайраларида NADPH оксидазанинг фаоллашуви каби кўплаб метаболик йўллари ишга туширади натижада хужайра ва тўқималар жиддий хавф остида қолади. Гипергликемия кўпинча тўқималарда оксидланиш стресснинг ривожланишига олиб келади, жуда кам миқдорда антиоксидантларга эга бўлган β -хужайралар оксидланиш стрессидан энг кўп зарар кўради. Табиийки, оксидланиш стресс шароитида β -хужайралар энг кўп антиоксидант ҳимояга муҳтож эканлигини кўрсатади. Шу ўринда таъкидлаш лозимки, беморларда кузатиловчи гипергликемия оксилларнинг ферментатив бўлмаган гликозирланишига олиб келиши ва оксидланиш стрессининг ривожланишига сабаб бўлиб, касаллик аломатлари нечоғлик кенг кўламли эканлигидан далолат беради. Бу жараён натижасида, организм учун ёт бўлган янги маҳсулотлар ҳосил бўлади, бу организмни ёт моддалар таъсирига қарши жавоб реакцияларини ишга тушишига сабаб бўлади, ҳамда организмда ўзига хос цитокинлар ишлаб чиқаради. ЛПО ва АОХТ мувозанатининг бузилиши натижасида қандли диабетда оксидланиш стресс жараёни юқори интенсивликни намоён қилган субкомпенсация ва декомпенсация босқичида организмда антиоксидант тизими танқислиги кузатилади [6]. Тадқиқотларимиз натижалари 2-тур қандли диабетда ЛПО нинг стимуляциясини кўрсатади ва бу албатта, организмга зарур бироқ оксидланишга таъсирчан бўлган эркин ҳамда фосфолипидлар таркибидаги тўйинмаган ёғ кислоталарининг эркин радикалли оксидланиши ҳисобига юз беради. Лексина К.С ва бошқаларнинг фикрига кўра, юрак ишемиясида ЛПО ортади, бу ҳолат бевосита антиоксидант ферментлар фаоллигининг ингибирланиши туфайли рўй беради. Шу билан бирга глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза каби антиоксидант ферментлари фаоллиги сусайиши кардиомиоцитларнинг зарарланиши кучайишига сабаб бўлиб, миокарднинг функционал хусусиятининг пасайишига олиб келади. Олинган натижалар 2-тур қандли диабетга чалинган беморларда липидлар пероксидланишининг кучайганлигини ифодалаб, ЛПО ва АОХТ ўртасидаги мувозанатнинг бузилганлигидан далолат бериши билан бирга юқоридаги фикрларни изоҳлайди.

Хулоса: Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, ЛПО нинг кучайиши ва АОХТ фаоллигининг пасайиши кўпгина касалликлар қатори 2-тур қандли диабетнинг ривожланишида ўзига хос ўрин тутишини кўрсатди. Натижада организмда юзага келган ҳар қандай касаллик кучайиб турли асоратларни намоён қила бошлайди. Тадқиқот давомида олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда, шуни таъкидлаш лозимки глюкоза, гликозирланган гемоглабин концентрациясининг ортиши баробарида МДА миқдорининг кўтарилиши АОХТ ферментлари глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза фаоллиги пасайиши бу ўзгаришлар ўртасида ўзаро боғлиқлик борлигидан далолат

беради. Шундай экан, мавжуд касалликлар, хусусан 2-тур қандли диабет келиб чиқишининг бирламчи сабабларини топиш, барвақт ташхис қуйиш ва даволашда муҳим аҳамият касб этади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Алехина С.П., Шербатюк Т.Г., Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты // Н Новгород: Летера.- 2003.-С.240.
2. Занозина О.В., Боровков Н.Н. Свободно –радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники, образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности.СТМ-2010.-3.-С.104 -111.
3. Мустафакулов М.А., Мамадалиева Н. Биологик мембраналарда липидларнинг ўрни. Инфекция, иммунитет ва фармакология. 2017 №3. 284-291 б.
4. Мустафакулов М.А., Мустафакулова Н.Б. Қандли диабет ва юрак ишемик касалликларининг келиб чиқишида дислипидемиянинг ўрни. Инфекция, иммунитет ва фармакология. 2017 №2 141-147 б.
5. Зенков Н К, Ланкин В З, Меньшикова Е Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Наука.Интерпериодика.- 2001.С.343.
6. Эльбекьян К.С., Муравьева А.Б., Пажитнева Е.В. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-1. – С. 178-181;

РЕЗЮМЕ

М.А.Мустафакулов., Т.С.Саатов.

Бугунги кунда оксидланиш стресси диабетнинг гивожланиши ва унинг асоратларига сабаб бўлган омиллардан бири ҳисобланади.Қандли диабетда хужайраларнинг шикастланиш механизмларидан бири оксидатив стресс бўлиб, эркин радикалларнинг кўпайиши ва антиоксидант тизимининг фаоллигини камайиши билан боғлиқ..

РЕЗЮМЕ

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА

М.А.Мустафакулов., Т.С.Саатов.

Сегодня окислительный стресс является одним из факторов, вызывающих диабет и его осложнения. Одним из механизмов повреждения клеток при сахарном диабете является окислительный стресс, связанный с увеличением свободных радикалов и снижением активности антиоксидантной системы.

Summary

PEROXIDE OXIDATION OF DIABETES MELLITUS

M.A. Mustafakulov., T.S.Saatov.

Today, oxidative stress is one of the factors causing diabetes and its complications. One of the mechanisms of cell damage in diabetes mellitus is oxidative stress, which is associated with an increase in free radicals and a decrease in the activity of the antioxidant system.

УДК 616.8;577.2.04;612.8

ГЕПАРИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

**НАДЖИМОВА Х.К., ХОШИМОВ Н.Н., МУСАЕВА М.К.,
РАИМОВА Г.М., МУХИТДИНОВ Б.И., НАСИРОВ К.Э.**

Институт биофизики и биохимии при НУУз

Ключевые слова: гепарин, антикоагулянты крови, тромбин, фактор Ха, антитромбин, сульфатированные полисахариды.

Введение.

В настоящее время все большее внимание уделяется модифицированным сульфатированным полисахаридам (МСП), которые представляют собой сложную группу макромолекул, обладающими широким спектром биологических свойств. Наряду с противовирусными, противомикробными, противоопухолевыми у них обнаружены и антикоагулянтные (АК) свойства [1,2,3]. Сульфатированные полисахариды различаются по молекулярной массе (ММ) и механизму антикоагулянтного действия. Многими авторами показано, что степень антикоагулянтного действия тесно связана с их структурой [4, 5, 6].

В условиях клиники наряду с АК терапией используют АК прямого действия для парентерального введения на основе сульфатированных полисахаридов, как низкомолекулярные гепарины. Для предотвращения экспериментальных тромбозов у животных, для профилактики и лечения тромбофилических состояний у людей (инфаркты, венозные тромбозы, инсульты и др.), в настоящее время широко используют МСП растительного и животного происхождения, а также их полусинтетические и синтетические аналоги [7]. Низкая токсичность позволяют рассматривать данный класс биополимеров как перспективный для разработки АК средств. МСП могут взаимодействовать с любым положительно заряженным участком на поверхности белка за счет многообразия биологической активности. При этом МСП способны неспецифически связываться с белками. В настоящее время полисахариды рассматриваются как биологически активные вещества и применяются в качестве антитромботических средств.

Гепарин (гепарин натрий), также представляет собой смесь полисахаридов, имеющих большой диапазон молекулярной массы – от 2000

до 30000 дальтон. В клинической практике известен как прямой антикоагулянт, т.е. вещество, препятствующее свёртыванию крови, применяется для профилактики тромбоэмболических заболеваний. Нефракционированный гепарин (НФГ) является антикоагулянтом прямого действия и по своей антикоагулянтной активности подобен гликозаминогликану – сульфатированному полисахариду. Его действие проявляется в активации антитромбина III в плазме крови, тем самым ускоряет его противосвертывающее действие, образуя комплекс с антитромбином III. Комплекс гепарин-антитромбин III преимущественно инактивирует тромбин и фактор Ха, а также другие факторы свертывания.

При несомненной эффективности препаратов гепарина есть и ограничения в использовании – это кровотечение. Недостатки гепаринотерапии стимулируют разработку новых антикоагулянтных средств. Поиск и разработка новых АГ соединений с различными химическими структурами среди химически модифицированных полисахаридов является актуальной. Понимание механизмов антикоагулянтного действия соединений имеет важное практическое значение с учетом их действия на определенные звенья системы гемостаза.

В настоящее время в лабораторной практике для оценки системы гемостаза используются коагулометры. В основе метода определения гемостаза лежит способность плазмы крови к свертыванию под действием различных антикоагулянтов. В данной работе проводилось изучение антикоагулянтной активности наиболее эффективных химически модифицированных сульфатированных полисахаридных соединений МСП. Некоторые из исследуемых соединений, по нашим данным, обладали антикоагулянтной активностью в коагулологических тестах, как на «внутренний» так и на «внешний» пути процесса свертывания крови.

Исследование антикоагулянтной активности МСП проводилось в сравнении с активностью природного ингибитора тромбина – гепарина.

Цель исследования является установление гепариноподобной активности различных химически модифицированных сульфатированных полисахаридов на коагуляционный гемостаз.

Материалы и методы.

Эксперименты по изучению действия новых химических соединений МСП были проведены *in vitro* на плазме крови кролика, и человека. Работу с животными проводили с соблюдением принципов гуманности. Образцы крови собирали из краевой вены уха кролика. Изучение механизмов антикоагулянтной активности различных сульфатированных полисахаридов проводили, как правило, в сравнительном аспекте по отношению к гепарину. В качестве антикоагулянтов использовали 2 наиболее эффективных химически модифицированных сульфатированных полисахаридов с шифрами (BOS-122, BOS-110) полученные в институте биоорганической

химии. Также плазму крови кролика и человека исследовали на плазменный гемостаз с помощью стандартных тестов на активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ) *in vitro* на одноканальном коагулометре («CYANCoag» Бельгия). В работе использовали специальные наборы реагентов для исследования гемостаза.

Для определения АПТВ к 100 мкл контрольной плазмы крови человека с нормальным уровнем системы гемостаза добавляли 50 мкл водного раствора СП (от 0,3 до 20 мкг), и смесь инкубировали в течение 2 минут.

Далее вносили 100 мкл реагента R1 и инкубировали 3 мин., затем добавляли 100 мкл R2. Величину АПТВ выражали в единицах гепарина на мг соединений, используя в качестве стандарта гепарин с активностью 5000 единиц/мг. Протромбиновое время определяли в присутствии 10 мкг СП в пробе. К 100 мкл контрольной плазмы добавляли 20 мкл водного раствора СП, смесь инкубировали 1 мин при 37°C. После добавления тромбопластин-кальциевой смеси, прогретой 30 мин при 37°C, фиксировали время образования сгустка. Все исследования по определению тромбинового времени проводили в присутствии МСП в концентрации до 20 мкг в пробе в зависимости от активности полисахарида. К 100 мкл контрольной плазмы добавляли 20 мкл водного раствора МСП, смесь инкубировали 2 мин при 37°C. После добавления 100 мкл раствора тромбина фиксировали время образования сгустка.

Результаты и обсуждение

В экспериментах при изучении влияния ряда соединений на коагуляционный гемостаз показано, что МСП с шифрами (BOS-110, BOS-122) являются антикоагулянтами прямого действия. В зависимости от концентрации МСП удлиняли время свертывания плазмы на 1-2 и 2,5 раза. При добавлении МСП (BOS-110, BOS-122) в плазму человека и кролика *in vitro* увеличивается время появления сгустка в тестах АПТВ и тромбиновое время (рис.1.,2.).

Полученные в экспериментах *in vitro* результаты свидетельствуют, что МСП относятся к соединениям с прямым антикоагулянтным действием влияющим на систему коагуляционного гемостаза и фибринолиза как прямо, так и опосредованно. Исследуемые соединения МСП и их антикоагулянтный эффект реализуется путем непосредственного взаимодействия с факторами свертывания крови и обусловлен ингибированием активности факторов внутреннего пути свертывания крови- XII, XII, VII, притом, что активность факторов протромбинового комплекса (внешнего пути свертывания)- II, V, VII и X достоверно не изменяется.

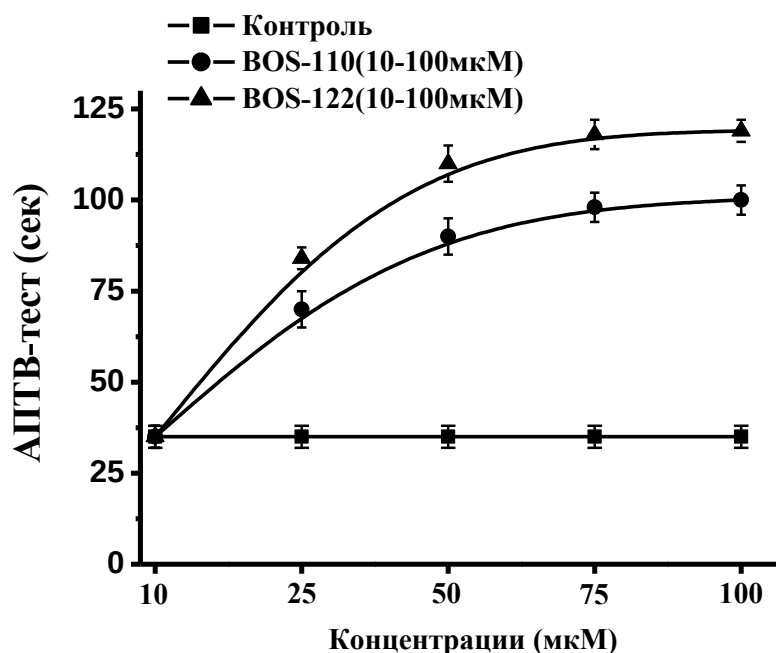


Рис.1. Действие МСП (BOS-110, BOS-122) на плазму кролика *in vitro* в тесте АПТВ.

Доказано, что механизм действия антикоагулянтов различен. Антикоагулянты прямого действия препятствуют образованию фибрина и способствуют действию на них фибринолитических факторов. Влияние их на конечную фазу свертывания крови проявлялось в удлинении тромбинового времени в 2,3 раза дозозависимо.

Для нейтрализации антикоагулянтного эффекта гепарина и соединений (BOS-110, BOS-122) в экспериментах использовали протамина сульфат. Последовательное добавление к плазме крови протамина сульфата и СП за гепарином (в одинаковых дозах) приводило к снижению времени свертывания плазмы кроликов в тестах АПТВ / РеаКлот-Гепарин и к снижению аПл / аХа активностей плазмы.

Нейтрализацию сульфатом протамина антитромбиновой активности наиболее активных соединений (BOS-110, BOS-122) в сравнении с гепарином оценивали с помощью теста ТВ.

В предварительных экспериментах *in vivo*, при введении гепарина подкожно и для последующей нейтрализации его эффекта на 15 минуте после введения, мы отметили снижение антитромбиновой активности в 5 раз. Последовательное введение (1мг/0,1мл) сульфата протамина приводило к снижению активности плазмы кроликов после введения СП в среднем в 3 раза, в сравнении с результатами без введения антидота.

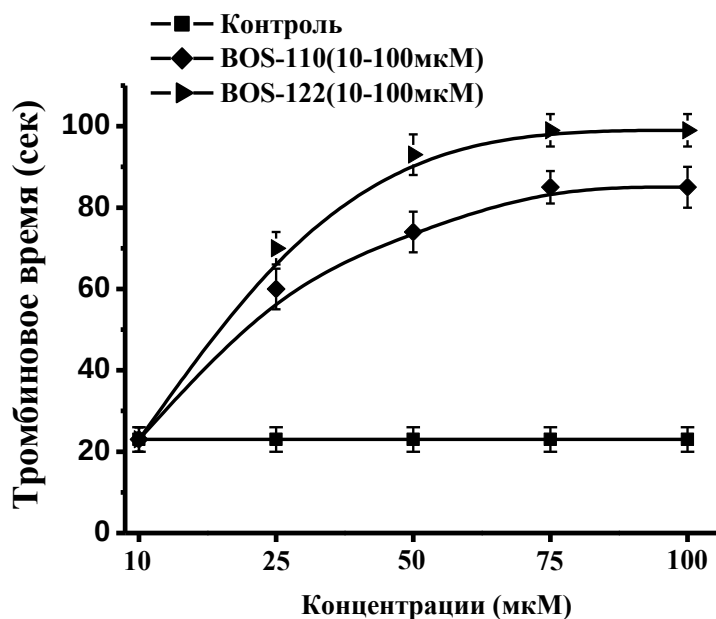


Рис.2. Действие МСП BOS-110, BOS-122 на плазму кролика *in vitro* в тесте тромбиновое время.

Введение антидота после введения (BOS-110, BOS-122) или (0,65мг/кг) гепарина приводило к снижению и аХа активности плазмы кроликов. При введении (BOS-110, BOS-122) за гепарином аХа активность плазмы снижалась в 8 раз (рис.3.).

Полипептид сульфата протамина применяют для нейтрализации антикоагулянтной активности сульфатированных полисахаридов нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов. В опытах на экспериментальных животных мы показали, что для нейтрализации антикоагулянтной активности исследуемых соединений, может быть достаточно использование сульфата протамина и самого антикоагулянта в одинаковых дозах.

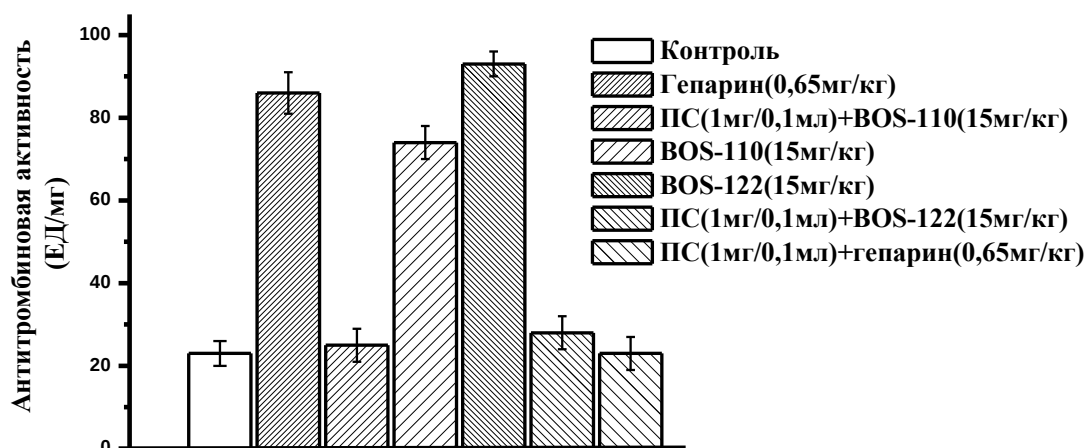


Рис. 3. Действие МСП BOS-110, BOS-122 в условиях *in vivo*, при введении гепарина и протамина сульфата подкожно для определения антитромбиновой активности.

При добавлении сульфата протамина к раствору с АК время образования сгустка и антитромбиновая активность уменьшались. Увеличение концентрации сульфата протамина при добавлении его в плазму к исследуемым соединениям, отмечали снижение АК активности.

Выводы:

1. Показано, что СП реализуют свой эффект на коагуляционный гемостаз, в отличие от гепарина, в основном без участия антитромбина III и оказывают свое действие и на систему фибринолиза.
2. Протамина сульфат обладает не только способностью нейтрализовать гепарин, но и обладает противосвертывающим эффектом.
3. Таким образом, актуален поиск как новых химических соединений среди сульфатированных полисахаридов для последующего создания лекарственных средств, обладающих антикоагулянтной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко Т.В., Жанаева С.Я., Венедиктова А.А. и др. противоопухолевая и антиметастатическая активность сульфатированного полисахарида фукоидана, выделенного из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т.143, №6. С. 675-677.
2. Chen J.H., Lim J.D., Sohn E.H., Choi Y.S. & Han E.T. 2009. Growth-inhibitory effect of a fucoidan from brown seaweed *Undaria pinnatifida* on *Plasmodium* parasites. Parasitol. Res. 104(2): 245–250. DOI: 10.1007/s00436-008-1182-2.

3. Hayashi K., Nakano T., Hasimoto M. Defensive effect of a fucoidan from brown alga *Undaria pinnatifida* against herpes simplex virus infection //Int. Immunopharmacol. 2008. Vol. 8, N 1. P. 109-116.

4 Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E. A comparative study of the antiinflammatory, anticoagulant, antiangiogenic and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds // Glycobiology. 2007. Vol. 17. P. 541–552.

5. Costa L.S., Pereira G.F., Telles C.B. et al. Antioxidant and antiproliferative activities of Heterofucans from the Seaweed *Sargassum filipendula* // Mar.Drugs. 2011. Vol. 9, N 6. P. 952–966.

6. Pomim V.K. Review: an overview about the structure-function relationship of marine sulfated homopolysaccharides with regular chemical structures //Biopolymers. 2009. Vol. 91. P. 601–609.

7. Дрозд Н.Н., Макаров В.А., Варламов В.П., Мифтахова Н.Т., Толстенков А.С., Лапикова Е.С., Ильина А.В., Местечкина Н.М., Щербухин В.Д. Влияние внутривенного введения, сульфатированного галактоманнана на антикоагулянтную активность плазмы крыс // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2008.-N 3. -С.20-23.

ХУЛОСА

СУЛЬФАТЛАНГАН ПОЛИСАХАРИДЛАРНИНГ ГЕПАРИН ХОССАСИ КАБИ ФАОЛЛИГИ

**Х.К. Наджимова, Н.Н. Хошимов, М.К. Мусаева, Г.М. Раимова, Б.И.
Мухитдинов, К.Э. Насиров**

Аннотация: Кимёвий модификацияланган сульфатланган полисахаридларнинг (МСП) *in vitro* ва *in vivo* шароитларида одам ва куён қон плазмасининг гемостаз тизимида таъсири ўрганилди. МСП бирикмаларининг қисман фаоллашган тромбопластин вақти, протромбин ва тромбин вақтларини белгилаш тестлари орқали ўрганилганда, турли даражада антикоагулянт хоссасига эга эканлиги аниқланди. Одам қон плазмасига гепарин ва МСП бирикмасининг бир хил дозада таъсири ўрганилди. МСП гепариндан фарқли равишда тромбин таъсирида фаоллашувчи Ха омилига кучсиз таъсирга эга бўлди. Гепарин таъсири асосан қон плазмасидаги антитромбин III омилни фаоллашувига олиб келиб, антитромбин III омил билан комплекс ҳосил қилиб, ивишга қарши таъсирини тезлаштиради.

РЕЗЮМЕ

ГЕПАРИНОПОДОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

**Наджимова Х.К., Хошимов Н.Н., Мусаева М.К., Раимова Г.М.,
Мухитдинов Б.И., Насиров К.Э.**

Аннотация: Изучено влияние химически модифицированных сульфатированных полисахаридов на систему гемостаза в экспериментах на плазме крови кролика и человека *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что МСП в тестах на активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое и тромбиновое время проявляют антикоагулянтную активность в различной степени. Исследовано действие гепарина и различных соединений МСП на плазму крови в одинаковых дозах. В отличие от гепарина МСП слабо влияли на активность фактора Ха в присутствии тромбина. Действие гепарина проявляется в основном в активации антитромбина III в плазме крови, тем самым ускоряет его противосвертывающее действие, образуя комплекс с антитромбином III.

SUMMARY

HEPARIN-LIKE ACTIVITY OF SULFATED POLYSACCHARIDES

**Nadjimova H.K., Khoshimov N.N., Musaeva M.K., Raimova G.M.,
Mukhitdinov B.I., Nasirov K.E.**

Abstract: The effect of chemically modified sulfated polysaccharides (MSPs) on the hemostasis system in experiments on plasma of rabbit and human *in vitro* and *in vivo* was studied. It has been established that in tests for activated partial thromboplastin time, prothrombin and thrombin time, MSPs show anticoagulant activity in varying degrees. The effect of heparin and various compounds of MSPs on plasma in the same doses was studied. Unlike heparin, MSPs had little effect on the activity of factor Xa in the presence of thrombin. The action of heparin is manifested mainly in the activation of antithrombin III in the blood plasma, thereby accelerating its anticoagulant action, forming a complex with antithrombin III.

УДК:615.457.014.22:617.7

**ТАЖРИБАВИЙ ГЕРПЕТИК КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТНИ
ДАВОЛАШДА ИНТЕРФЕРОН ИНДУКТОРЛИ “ГЛАЗАВИР” КЎЗ
ДОРИВОР ПЛЕНКАЛАРИНИНГ ВИРУСЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ
НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н.¹, САРИМСАКОВ А.А.³, БИЛАЛОВ Э.Н.²,
ИВАНОВА А.М.¹, ИМОМАЛИЕВА К.М.²**

**¹Россия Федерацияси соғлиқни сақлаш Вазирлиги “Фахрий академик
Н.Ф.Гамалея номи эпидемиология ва микробиология Миллий
тадқиқот маркази” Федерал Давлат бюджет ташкилоти.**

Москва, Россия.

² **Тошкент тиббиёт академияси.**

Тошкент, Ўзбекистон.

³ **ЎзР ФА химия ва полимерлар физикаси Илмий-тадқиқот институти,**
Тошкент, Ўзбекистон.

Калит сўзлар: оддий герпес вируси; офтальмогерпес; герпетик кератоконъюнктивит; кўз доривор пленкалари.

Кириш. Умумжахон соғлиқни сақлаш ташкилоти (УССТ) маълумотларига кўра ер юзининг 80-90% аҳолиси герпес вирусининг бир ёки бир неча тури билан зарарланган. Бугунги кунда кўзнинг яллиғланиш касалликлари энг кўп учрайдиган нозология бўлиб, барча офтальмологик касалликларнинг 62% ни ташкил қилади. 10-30% ҳолатларда кўрлик билан яқунланувчи ва вақтинчалик иш фаолиятини йўқотиш (80%) кўз яллиғланиш касалликлари билан боғлиқ. Кўз инфекция-яллиғланиш касалликлари орасида вирус этиологияли кератитлар ва конъюнктивитлар алоҳида аҳамиятга эгадир. Офтальмогерпесда кўз шикастланишининг етакчи формаси герпетик кератоконъюнктивит ҳисобланади (ГКК). ГКК кўз шох пардаси барча яллиғланиш касалликларининг ўртача 25-55% ни ташкил этади [7].

Герпетик инфекция турли хужайраларда, хусусан, кўз тўқимасида ривожланиши мумкин. Герпес вируси кўзнинг барча тузилмаларини, кўз қовоқларидан тортиб, кўрув нервигача, айниқса, кўз шох пардасини шикастлантириш хусусиятига эга. Герпес вирусининг асосий биологик ва патогенетик хусусиятлари зарарланган инсон организмида узок муддат персистирланиши, организмнинг турли тўқималарига нисбатан политроплиги ва қайта фаоллашув имкониятидадир. Герпес вирусининг ушбу хусусияти клиник симптомларнинг полиморфизми, касалликнинг тарқоқ формаларида шикастланишларнинг полиорганлиги ва инфекция жараённинг сурункали ва қайталанувчи турларига ўтиш эҳтимolini таъминлайди [4].

Герпетик касалликлар билан хасталанган беморлар сонининг тинмай ортиб бориши, касаллик кечишининг оғирлик даражаси, сурункали тус олиши, асоратланиши ва қайталанувчанлиги билан боғлиқ ГКК ни даволаш муаммоси долзарб бўлиб, янги препаратлар ва даволаш схемаларини кашф этиш давом этмоқда.

Кўз вирусли касалликларини даволаш мавжуд даволаш усулларининг самарасизлиги ва махсус вирусларга қарши тиббий препаратларнинг йўқлиги сабабли, офтальмологлар учун долзарб бўлиб қолади. Кўз вирусли инфекцияларини даволаш учун вирусларга қарши препаратлар самарали, ҳавфсиз бўлиб, яхши қабул қилиниши, қўллаш учун қулай ва касаллик белгиларини тез бартараф эта олиш хусусиятларига эга бўлиши лозим. Шу муносабат билан, кўз вирусли шикастланишларини амбулатор амалиётда даволаш усулларини излаш эҳтиёжи туғилади [1].

Сўнгги йилларда нафақат янги дори воситаларини яратиш, балки, маълум биологик фаол препаратларнинг такомиллашган турини ва организмга ушбу препаратларнинг қўлланилиш йўллари, таъсир давомийлигини ва организмда мавжуд бўлишини бошқариш долзарб бўлиб қолмоқда. Бундай дори воситалар янги гуруҳни ташкил этиб, “йўналтирилган ва узайтирилган таъсирга эга” препаратлар номини олди [6].

Бугунки кунда замонавий тиббиётда дори воситаси таъсирини узайтирувчи ва алоҳида ҳолатларда ноёб бўлган полимер биоэрувчи пленкалар кўринишидаги препаратлар кенг тарқалмоқда. Офтальмологияда кўз доривор пленкалари (КДП) кўз томчиларини тез-тез инстилляция қилиш заруриятини камайтиради ва конъюнктивал бўшлиқ тўқимаси юзаси билан контактланиши вақтини узайтириш ҳисобига дори воситалари таъсирини чўзиш мақсадида қўлланилади [2].

Вирусларга қарши таъсир этувчи модда тутувчи, дори воситалари доимий инстилляциясини ва дори моддасини бекорчи сарфини истисно этувчи КДП ни ишлаб чиқариш ва қўллаш илмий ва амалий аҳамиятга эгадир. КДП ларини қўллаш препарат таъсирини узайтиришни, препарат дозасини камайтиришни ва ножўя таъсирларни камайтиришни таъминлайди [3].

ЎЗР ФА полимерлар химияси ва физикаси илмий-текшириш институтида ишлаб чиқарилган 10-50% вирусларга қарши таъсирга эга интерферон индуктори тутувчи “ЦельАгрип” субстанцияли “ГлазАвир” кўз доривор пленкалари ишлаб чиқаришга ва тиббий амалиётда қўлланишга рухсат этилган.

Тадқиқот мақсади: Тажрибавий кўз ўткир герпетик инфекцияси моделида вирусларга қарши “ГлазАвир” кўз доривор пленкаларининг терапевтик самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тадқиқот этилувчи препарат “ГлазАвир” вирусларга қарши КДП бўлиб, 10–50% интерферон индуктори ҳисобланмиш “ЦелАгрип” фаол моддасини тутуди. КДП ларини ишлаб чиқаришда полимер асос сифатида табиий сувда эрувчи полисахарид қўлланилган. КДП лари вирус этиологияли кўз касалликларини даволаш учун узайтирилган таъсирга эга дори воситалари сифатида тиббий-биологик тадқиқотлар учун тавсия этилган.

“ГлазАвир” препаратининг терапевтик самарадорлиги ГKK нинг қуёнлардаги тажрибавий моделида ўрганилди. Адабиётларда келтирилишича, касалликнинг ушбу тажрибавий модели беморлардаги кўзнинг герпетик шикастланишининг асосий клиник ва патологик жихатларини акс эттиради [6]. Қуёнларда герпетик инфекциянинг тажрибавий моделини шакллантириш учун биринчи тип (ОГВ-1) оддий герпес вирусининг «VR-3» штамми қўлланилди. Вирус яшил мартишкалар (Vero) буйрак хужайралари културасида кўпайтирилиб, *in vitro* титрланди.

Қуёнларни зарарлантириш жараёнида 4 lg ТЦД50/мл титрли вирус қўлланилди [5].

Назорат препарати сифатида парааминобензой кислота тутувчи “Актипол 0,007%” кўз томчиларидан фойдаланилди. Препарат эндоген интерферон индуктори бўлиб, вирусларга қарши, иммуномодуловчи ва антиоксидант таъсирларга эга. Махсус вирусларга қарши терапия ўтказиш жараёнида қўшимча, бактериал зарарланишни профилактика қилиш мақсадида, 3мг/мл ципрофлоксацин сакловчи “Ципролет” (Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия) антибактериал кўз томчиларидан фойдаланилди. Тадқиқотга “ГлазАвир” тажрибавий препарати билан даволанган ҳайвонларнинг асосий тадқиқот гуруҳи (n=5), “Актипол 0,007%” препарати инстилляцияси қўлланилган қиёсий гуруҳ ҳайвонлари, ГKK клиник белгилари, кечиши ва ривожланишини кузатиш мақсадида махсус даво қўлланилмаган назорат гуруҳи ҳайвонлари киритилди.

Тажрибавий ҳайвонларни вирусларга қарши препаратлар билан даволашни зарарланишнинг 2-3 кунни (касаллик ривожланиши вақти) бошланди. Дори воситаларини қўллашни қуйидаги схемалар асосида олиб борилди: “ГлазАвир” пленкалари аппликацияси кунига 1 марта, “Актипол 0,007%” кўз томчилари кунига 4 марта, “Ципролет” кунига 2 марта. Даволаш давомийлиги 7 кунни ташкил қилди. Офтальмология амалиётида битта кўзнинг ГKK ни даволашда дори воситалари иккала кўзга қўлланилишини ҳисобга олганда тажрибада дори воситаларини қуёнларнинг иккала кўзига қўлланилди. Тажрибавий ҳайвонларнинг визуал ва офтальмологик кузатуви 15 кун давомида ҳар кунни ва 25 кузатув кунинида ҳар 3 кунда амалга оширилди.

Препаратларнинг самарадорлиги патологик жараён ривожланиши чўққисида касаллик клиник белгиларининг камайиши ва касаллик муддатларининг қисқариши асосида баҳоланди. Қуёнлардаги инфекцион жараён кератоконъюнктивитнинг махсус белгилари фаоллиги бўйича баҳоланди.

Конъюнктиванинг қуйидаги патологик ўзгаришлари: а) гиперемия, б) кон-томирлар инъекцияси в) конъюнктивити шиши, г) юқори ва пастки ковоклар конъюнктиваси фолликулаларининг гипертрофияси; кўз шох пардасида қуйидаги патологик ўзгаришлар: а) шиш, б) тиниклиги, в) юзаси, г) сезгирлиги, е) васкуляризация, ж) инфильтрат мавжудлиги, з) шох парда синдроми;

- кўз ажралмасида: а) сероз, б) аралаш, в) йирингли, г) фибриноз пленка аниқланди. Юқорида келтирилган ҳар бир белгининг максимал намоён бўлиши 3 балл билан баҳоланди.

Тадқиқот натижалари кичик танлов гуруҳлари усулини қўллаш орқали баҳоланди. Статистик ишловнинг қисман ҳисоби Microsoft Excel программасида амалга оширилди. Гуруҳлар орасидаги фарқ Стюдент t-меъзони орқали баҳоланиб, $p < 0,05$ да аҳамиятли деб ҳисобланди.

Натижалар ва муҳокама. Таҷриба ўтказиш даврида ОГВ-1 билан зарарланган айрим ҳайвонларда офтальмологик герпетик инфекциянинг генераллашуви рўй берди, бунинг оқибатида таҷрибавий ҳайвонлар ҳалок бўлди. 1-жадвалда ҳалок бўлган ҳайвонлар сони ва муддати, ҳамда улар ҳаёти давомийлигининг ўртача кўрсаткичлари келтирилган.

1-жадвал

Ҳалок бўлган таҷрибавий ҳайвонлар сони. Гуруҳлар бўйича қуёнлар ҳаёти давомийлигининг ўртача кўрсаткичлари (ХДЎК) (кузатув давомийлиги 25 кун)

Ҳайвонлар гуруҳи	гуруҳдаги ҳайвонлар сони (n)	ҳалок бўлган ҳайвонлар сони (n)	ҳалок бўлган ҳайвонлар (%)	ҳайвонлар ҳалок бўлган кун	ХДЎК
Асосий гуруҳ «ГлазАвир»	5	1	20	14 кун	70
Қиёсий гуруҳ «Актипол 0,007%»	5	1	20	9 кун	45
Назорат гуруҳи	5	2	40	12 кун 15 кун	33,3

Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўринадики, асосий ва таққослов гуруҳларидаги ҳайвонлар ўлими бир хил фоизларни ташкил этсада, янги дори восита “ГлазАвир” билан даволанган қуёнлар ХДЎК баландроқ ва анъанавий тарзда “Актипол” билан даволанган қуёнлар кўрсаткичидан 1,55 марта ортиқдир. Шунингдек, таъкидлаш лозимки, иккита таҷрибавий гуруҳларда ХДЎК назорат гуруҳи кўрсаткичларидан мос равишда 2,1 ва 1,35 мартаба ортиқдир.

Офтальмологик герпетик (ОГВ-1) инфекцияда “ГлазАвир” ва “Актипол” препаратларининг терапевтик самарадорлиги 2-жадвалда келтирилган. Қуёнларда касалликнинг махсус симптомларининг ривожланиши ва уларда касаллик якуни (тузалиш, ўлим) ўртасидаги мавжуд корреляцияни аниқлаш мақсадида симптомларнинг ривожланиш индекси йиғиндиси (СРИЙ) гуруҳлар бўйича кузатувнинг биринчи 9 кунининг ўртача умумий фаоллик кўрсаткичлари солиштирилди. СРИЙ ўртача кўрсаткичи тадқиқотга ўтказилган барча қуёнларда (n=5) ва тадқиқот якунигача тирик қолган қуёнларда аниқланди (n=3, n=4). Экспериментал гуруҳларда кузатувнинг 25 кунигача тирик қолган қуёнлар учун (n=3, n=4) таҷрибага жалб қилинган барча ҳайвонларга (n=5) нисбатан инфекцион жараён фаоллигининг тақсимланиши қонуниятлари мутаносиблиги аниқланди. 2-жадвалда келтирилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, уччала таҷриба

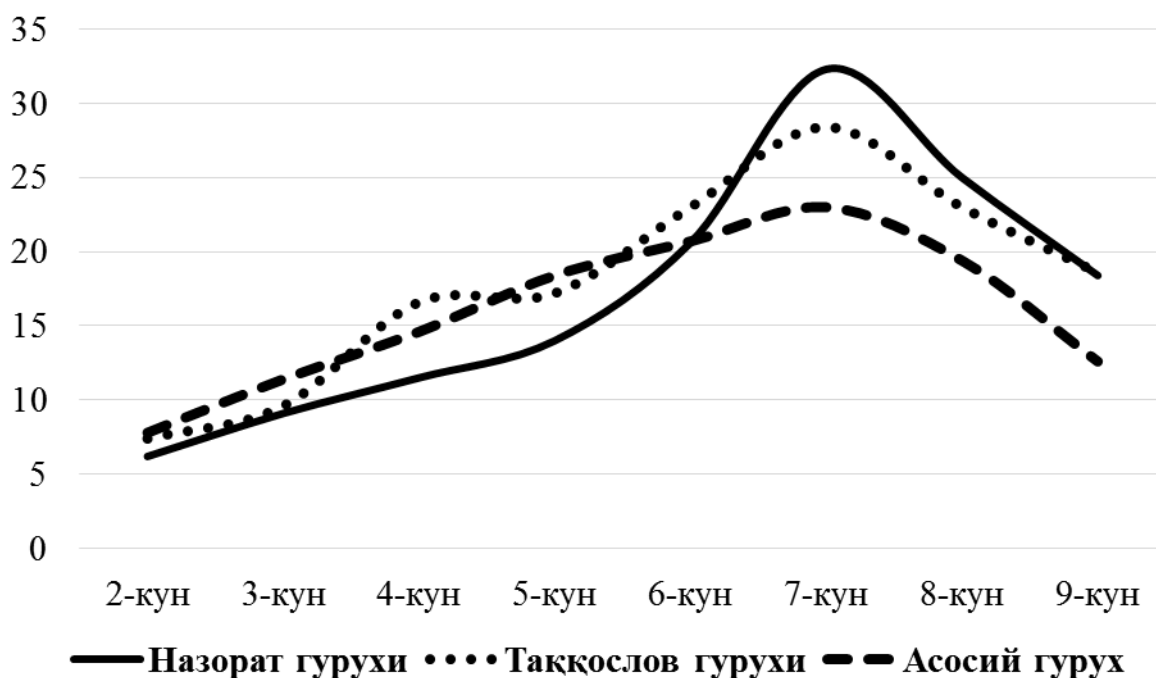
гурухларида инфекцион жараён фаоллиги нисбати ўзгарган, аммо бу ўзгаришлар аҳамиятсиз бўлиб, статистик ишонарли бўлмаган. Бунда “Актипол” билан даволанган қуёнларнинг СРИЙ ўртача кўрсаткичи, кучсиз бўлсада, иккала ҳолатда ҳам (ўлган ва яшаб қолган қуёнлар ўртача СРИЙ ва фақат яшаб қолган ҳайвонлар ўртача СРИЙ “ГлазАвир” билан даволанган ҳайвонлар ва назорат гуруҳи СРИЙ кўрсаткичидан бирмунча юқори бўлди (143.8 ± 15.83 и 152.75 ± 16.86). Бунда ГЛП билан даволанган гуруҳда касаллик фаоллиги кўрсаткичлари бошқа гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан паст бўлди (127.9 ± 14.67 , 121.13 ± 16.8).

2-жадвал

Кузатувнинг биринчи 9 кунда гуруҳлар бўйича тажрибага олинган барча қуёнлар (n=5) ва тажриба якунида тирик қолган қуёнлар (n=3, n=4) СРИЙ ўртача кўрсаткичи

Гуруҳлар	СРИЙ ўртача кўрсаткичи $\pm$ статистик хато	
	Ўлган ва тирик қолган қуёнларни инобатга олган ҳолда ҳисоб	Фақат тирик қолган қуёнларни инобатга олган ҳолда ҳисоб
Патология ривожланиши назорат (1-гуруҳ)	137.1 ± 13.21 n=5	130.5 ± 20.62 n=3
“Актипол 0,007%” кўз топчилари кунига 4 маҳал (2-гуруҳ)	143.8 ± 15.83 n=5	152.75 ± 16.86 n=4
“ГлазАвир” плёнкалари аппликацияси кунига 1 маҳал (3-гуруҳ)	127.9 ± 14.67 n=5	121.13 ± 16.8 n=4
P	0,85	0,52

Герпетик конъюнктивит ривожланиши динамикасининг кунлар бўйича таҳлили (1-расм) шуни кўрсатдики, “Актипол” билан даволанган қуёнларда (қиёсий гуруҳ) жараён фаоллашуви зарарланишнинг 4-кунгача бошланди, касаллик белгиларининг фаоллашуви бошқа тадқиқот гуруҳларига нисбатан юқори бўлди (назорат гуруҳи ва “ГлазАвир” билан даволанган гуруҳларга нисбатан мос равишда 44,3% ва 13,7%га). Кератоконъюнктивит ва касаллик манифестациясига мойиллик бошқа тадқиқот гуруҳларига нисбатан кузатувнинг 6-куни юқори бўлди (15% га). Фақатгина касаллик ривожланиши чўққисида (кузатувнинг 7 ва 8 кунлари) “Актипол” билан даволанган қуёнларда инфекцион жараённинг пасайишини кузатдик.



1-расм. Куёнларда тажрибавий (оддий герпес вируси билан зарарланган) ва назорат гурухларида кератоконъюнктивит фаоллигининг намоён бўлиши (шартли бирлик балларда) кунлар кесимида.

“ГлазАвир” кўз доривор пленкалари билан даволанган куёнларда патологик жараён шаклланиши динамикаси тубдан ўзгача намоён бўлди. Касалликнинг секин-аста фаоллашувидан сўнг (кузатувнинг 2, 3, 4 ва 5-кунлари) касаллик ривожланиши чўққисида (6, 7, 8 ва 9 кунлар) жараён фаоллигининг турғун пасайиши кузатилди (тахминан 30% га). Шунинг таъкидлаш лозимки, пленкалар билан даволанган куёнларда ҳолатнинг меъёрлашувига мойиллик кейинчалик ҳам, кузатувнинг 14 кунигача давом этди.

Гуруҳлар бўйича кератоконъюнктивит белгилари фаоллиги кўрсаткичлари ўзгариши динамикасининг таҳлили шунинг кўрсатдики, кузатувнинг 15 кунидан сўнг, назорат (даволанмаган) гуруҳ ҳайвонларида инфекцион жараённинг турғун пасайишга мойиллигида, “ГлазАвир” препарати билан даволанган ва “Актипол” билан даволанган гуруҳлардаги куёнларда инфекцион жараён фаоллиги назорат кўрсаткичларидан бир мунча юқори бўлди. Бундан ташқари ҳайвонлар зарарланишидан 22 кундан сўнг ушбу гуруҳларда жараённинг нисбий (ўртача) фаоллашуви қайд этилди ($p=0.04$).

Кейинги босқичда СРИЙ билан зарарланган куёнларда кунлар кесимида вирусли кератоконъюнктивитнинг асосий симптомлари фаоллиги ва учрашининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Ушбу таҳлил шунинг кўрсатдики, тажрибавий офтальмологик герпетик инфекцияда ҳайвонлар кўз шиллиқ кавати шикастланишининг асосий белгилари конъюнктива гиперемияси,

турли кўринишдаги қон-томирлар инъекцияси (конъюнктивал, перикоренеал, аралаш), шунингдек, конъюнктива шиши билан намоён бўлади. Кўз шох пардаси шикастланиши белгилари асосан уларнинг шишуви, хиралашуви ва нотекслиги билан намоён бўлди. Куёнларда вирусли конъюнктивитда шох парда синдроми кўз ёши оқиши, ёруғликдан кўрқиш ва оғриқлилиқ кўринишида яққолроқ кузатилди. Гуруҳлар бўйича куёнлардаги вирусли кератоконъюнктивит айрим клиник белгилари фаоллиги даражасининг таҳлили шуни кўрсатдики, “Актипол” билан даволанган гуруҳ ҳайвонларида бир қатор диагностик кўрсаткичлар, касалликнинг авж олганлиги туфайли яққолроқ намоён бўлганлигини кўрсатди. Ушбу гуруҳ ҳайвонларида касалликнинг асосий клиник белгилари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ҳам ва ГлазАвир билан даволанган асосий гуруҳ ҳайвонлари кўрсаткичларидан ҳам кучлироқ намоён бўлди. Хусусан, ушбу гуруҳ куёнларида қон-томирлар аралаш инъекцияси жуда кучли (1,8 марта), юқори ва пастки қовоқлар фолликулалари гипертрофияси 2,4 марта кўпроқ ҳосил бўлди. Бунда асосий гуруҳ куёнларида (ГлазАвир фонида) иккала ҳолатда ҳам юқоридаги белгиларнинг учраши назорат гуруҳига нисбатан ҳам камроқ кузатилди ва умуман олганда, ҚДП кўринишидаги янги препарат билан даволанган куёнларда ГKK симптоматикаси енгилроқ кечди. Касалликнинг айрим белгиларининг намоён бўлиши назорат гуруҳи кўрсаткичлари даражасида бўлди (гиперемия ва конъюнктива шиши, юқори ва пастки қовоқлар фолликулалари гипертрофияси, оғриқлилиқ, сероз ажралма), ёки назорат кўрсаткичларидан пастроқ бўлди, хусусан, конъюнктивал инъекция, шиш, хиралашув ва шох парда ғадир-будирлиги, кўз ёш оқиши каби симптомлар. Шунга қарамай, вирусли кератоконъюнктивитларни даволашда ҚДП қўлланилганда куёнларда назорат гуруҳига нисбатан касалликнинг айрим белгиларининг кучайиши, хусусан, шох парда эрозияси 1,7 марта, лимб бўйлаб нуқтали инфильтрация 1,3 марта ва ёруғликдан кўрқиш 1,2 марта кўпроқ учради. Ушбу ҳолат, тахмин қилишимизча, кўз шох пардасининг пленкалар аппликациясига маҳаллий реакциясидир ва бу муаммони даволашнинг рационал схемаларини ишлаб чиқиш орқали бартараф этиш мумкин.

Демак, ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, тарқоқ герпетик инфекция ривожланишида асосий ва қиёсий гуруҳлардаги ҳалок бўлган ҳайвонлар сони бир хиллигига қарамай, тадқиқот қилинувчи препарат - “ГлазАвир” билан даволанган куёнлар ХДЎК бир мунча юқори бўлди. 9 кунлик кузатув натижаси яллиғланиш жараёнининг ўртача умумий фаоллиги асосий гуруҳ ҳайвонларида қиёсий ва назорат гуруҳлари шундай кўрсаткичларидан пастлигини кўрсатди. Яллиғланиш жараёни кечишининг кунлар кесимидаги таҳлили шуни кўрсатдики, “ГлазАвир” тажрибавий препарати таъсирида ҳам, “Актипол” препарати таъсирида ҳам касалликнинг биринчи 5 кунда яллиғланиш жараёнининг фаоллашуви кузатилади, бу

билвосита эндоген интерфероннининг ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ. Препаратларнинг максимал фаоллиги касаллик авжида (6-9 кун) кузатилди, бунда СРИЙ кўрсаткичлари таққослов ва назорат гуруҳ СРИЙ кўрсаткичларидан паст бўлди. Касаллик асосий симптомларининг таҳлили кўрсатганидек, бу кўрсаткичлар КДП билан даволанган ҳайвонларда таққослов ва назорат гуруҳларидан паст бўлди.

Хулосалар:

1. Ўртача ҳаёт давомийлиги “ГлазАвир” препарати билан даволанган қуёнларда юқори бўлиб, “Актипол” билан даволанган қуёнлардаги шу кўрсаткичдан 1,55 марта ортиқ, назорат гуруҳи кўрсаткичидан 2,1 марта юқори.

2. Олинган натижалар тажрибавий герпесвирусли кератоконъюнктивитда “ГлазАвир” КДПларининг юқори самарадорлигини кўрсатди.

3. Симптоматик белгиларининг таҳлили асосида “ГлазАвир” КДП препарати герпесвирусли кератоконъюнктивитда инфекцион жараёни бостиришга қиёсий препарат “Актипол” га нисбатан кучли самара беради.

Адабиётлар рўйхати:

1. Арова А.А., Петров А.В. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Лекарственный вестник. – 2006. - №5. - С. - 15-19.

2. Гайсина Г.Я., Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т. Глазная лекарственная пленка как оптимальная лекарственная форма для предоперационной профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии // Актуальные вопросы офтальмологии: сб. материалов межрегиональной научно-практической конференции. – 2013. - С. – 8-16.

3. Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю., Вишнев С.Г. Герпетическая инфекция: вопросы патогенеза, методические подходы к терапии // Под ред. М.Г. Романцова, С.Ю. Голубева. – М., 1997. – 97 с.

4. Зайнутдинова Г.Х. Современные подходы к лечению и профилактике рецидивов офтальмогерпеса. Обзор // Офтальмология. – 2019. – №16. - С. 12–20.

5. Иванова А.М., Наровлянский А.Н., Шевлягина Н.В., Боровая Т.Г., Измestьева А.В., Герасимова Е.В., Санин А.В., Пронин А.В. Эффективность препаратов Фортепреп и Ацикловир в экспериментальной модели инфекции простого герпеса 2-го типа (генитальный герпес, ВПГ-2) у морских свинок // Сборник научных статей «Интерферон. – М., 2011. - С. 424-430.

6. Майчук Ю.Ф., Поздняков В.И., Хромов Г.Л. Глазные лекарственные пленки // Вестник офтальмологии – 1974. – №6. – С. 73-76.

7. Сдобникова С.В., Троицкая Н.А., Сурнина З.В., Патеюк Л.С. Общие и офтальмологические проявления герпесвирусных инфекций // Офтальмология. – 2016. – №13. – С. 228–234.

SUMMARY

Antiviral activity of «GLAZAVIR» eye medicinal membranes with interferon inducer in the therapy of experimental herpetic keratoconjunctivitis.

**A.N. Narovlyanskiy¹, A.A. Sarimsakov³, E.N. Bilalov²,
A.M. Ivanova¹, K.M. Imomalieva²**

The aim is to study the specific activity of the eye medicinal membranes “GlazAvir” on the model of acute herpetic eye infection in rabbits.

Materials and methods: a preclinical study conducted on the effectiveness of the new drug form – eye medicinal membranes “GlazAvir” created using the “CelAgrip” substance permitted for production and use in medical practice in a model of acute herpetic eye infection in rabbits compared to antiviral and immunomodulating eyes drops "Aktipol 0.007%".

Results: In rabbits treated with eye medicinal membranes, at the peak of the disease (7, 8, and 9 days), a persistent decrease in the activity of the process was observed (about 30%). The tendency to normalize the condition of the rabbits treated with membranes was followed up to the 14th day of observation. An exception is the 10 and 11 days of observation, when the activity of the process in animals treated with «GlazAvir» was relatively higher or corresponded to that in the control (untreated) group. The data testify to the pronounced efficacy of «GlazAvir» eye medicinal films in the treatment of experimental herpes keratoconjunctivitis. The data testify to the pronounced efficacy of eye medicinal membranes “GlazAvir” in the treatment of experimental herpetic keratoconjunctivitis.

Conclusion: Eye medicinal membranes “GlazAvir” show a more pronounced effect on the suppression of the activity of the infectious process in herpetic keratoconjunctivitis compared to the "Aktipol 0.007%".

Key words: herpes simplex virus; ophthalmic herpes; herpetic keratoconjunctivitis; Eye medicinal membranes.

РЕЗЮМЕ

Противовирусная активность глазных лекарственных пленок «ГлазАвир» с индуктором интерферона в лечении экспериментального герпетического кератоконъюнктивита.

**Наровлянский А.Н., Саримсаков А.А., Билалов Э.Н.,
Иванова А.М., Имомалиева К.М.**

Цель исследования: изучение специфической активности глазных лекарственных пленок «ГлазАвир» на модели острой герпетической инфекции глаз у кроликов.

Материалы и методы: проведено доклиническое исследование эффективности новой лекарственной формы препарата - глазные лекарственные пленки «ГлазАвир», созданного с использованием разрешенной к производству и применению в медицинской практике субстанции «ЦелАгрип» на модели острой герпетической инфекции глаз у кроликов в сравнении с противовирусными и иммуномодулирующими глазными каплями «Актипол 0,007%».

Результаты: У кроликов, леченных глазными лекарственными пленками, на пике развития заболевания (7, 8 и 9 дни) наблюдалось стойкое снижение активности процесса (около 30%). Тенденцию к нормализации состояния у леченых пленками кроликов прослеживали до 14 дня наблюдения. Исключением являются 10 и 11 дни наблюдения, когда активность процесса у животных, леченных «ГлазАвиром», была относительно выше или соответствовала таковой в контрольной (не леченой) группе. Данные свидетельствуют о выраженной эффективности глазные лекарственные пленки «ГлазАвир» при лечении экспериментального герпетического кератоконъюнктивита.

Заключение: глазные лекарственные пленки «ГлазАвир» проявляет более выраженный эффект на подавление активности инфекционного процесса при герпесвирусном кератоконъюнктивите по сравнению с препаратом сравнения «Актипол».

Ключевые слова: вирус простого герпес; офтальмогерпес; герпетический кератоконъюнктивит; глазные лекарственные пленки.

УДК. 615.322:615.244

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПЛОДОВ ОВСА ПОСЕВНОГО **НУРУЛЛАЕВА Д.Х., ФАРМАНОВА Н.Т.**

Ташкентский фармацевтический институт, Ташкент, Узбекистан (100015, Ташкент, ул. Айбек, 45), e-mail:aurum_dilobar.pp@mail.ru

Проведены доклинические исследования плодов овса посевного по показателю острой токсичности и гепатопротекторной активности. Изучение острой токсичности показало хорошую переносимость, а также наличие в плодах изучаемого растения потенциальной седативной и общеукрепляющей активности. При изучении гепатопротекторной активности на модели токсического гепатита установлено наличие достоверного гепатопротекторного эффекта плодов.

Ключевые слова: острая токсичность, гепатит, овес, настой, гепатопротектор.

Актуальность: В последнее время хронические заболевания печени занимают существенное место среди причин смертности и нетрудоспособности. Более того, отмечается тенденция роста числа больных с хроническими поражениями печени, которые распространены преимущественно у лиц работоспособного возраста. Это вызвано тем, что условия существования современного человека характеризуются наличием в окружающей среде большого числа химических соединений, вызывающих изменения биологических процессов в печени и приводящих к ее токсическому поражению [1].

В связи с этим на сегодняшний день актуальной задачей является разработка, исследование и внедрение в медицинскую практику лекарственных средств с потенциально гепатопротекторной активностью.

Целью исследования является изучение острой токсичности и гепатопротекторной активности плодов овса посевного.

Материалы и методы исследования. Все исследования проводили на здоровых, белых мышах прошедших карантин не менее 10-14 дней [2,3].

Для исследования были использованы плоды овса посевного, заготовленные из растения, произрастающего на территории Республики Узбекистан в период 2017-2018 гг.

Изучение острой токсичности проводили по общепринятой методике на белых беспородных мышах (обоих полов) массой тела 18-22 г, которые были разделены по 6 опытных группам, и 6 животных в интактной группе, всего было использовано 36 мышей.

Для изучения острой токсичности из сырья овса посевного готовили настой в соответствии с требованиями статьи ГФ XI «Настои и отвары» в соотношении 1:30 (степень измельчения плодов не более 0,5 мм).

Опытным животным вводили перорально настой в дозах: 5 мл/кг (0,1 мл/20 г), 10 мл/кг (0,1 мл/20 г), 15 мл/кг (0,3 мл/20 г), 20 мл/кг (0,4 мл/20 г) и 25 мл/кг (0,5 мл/20 г), помещали в отдельные клетки по группам и вели непрерывное наблюдение в течение первого часа, далее вели ежечасное наблюдение, в течение первых суток, и один раз в сутки, в последующие 13 дней опыта (общий срок наблюдения 14 суток). При этом учитывали общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, окраску слизистых оболочек, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, потребление корма и воды, изменение массы

тела и другие показатели, характеризующие токсическое действие. Также регистрировались сроки развития интоксикации и гибель животных [2,3].

Далее изучение гепатопротекторной активности плодов овса посевного проводили на модели токсического (парацетамолового) гепатита [4,5]. Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах (обоих полов) массой тела 180-200 г, по 6 животных в каждой группе, всего использовано 18 животных.

Для изучения гепатопротекторной активности, также использовали настой приготовленный для определения общей токсичности.

Животные на протяжении двух дней перорально однократно получали парацетамол в виде 10% суспензии, в дозе 1000 мг/кг, в объеме 1 мл/100 г. При этом за час до введения парацетамола животные испытываемой группы перорально получали настой из плодов в течение двух дней:

1. Интактная группа (интакт) – животные без манипуляций;
2. Контрольная группа (контроль) – животные перорально получали воду очищенную в объеме 1,5 мл/100 г;
3. Испытуемая группа – животные перорально получали настой в дозе 15 мл/кг в объеме 1,5 мл/100 г.

На третьи сутки у животных изучали изменения желчевыделения, при этом за 24 часа до изучения желчевыделения животных лишали пищи. Далее животных на фоне нембуталового наркоза (40 мг/кг – внутривенно, в виде 1% раствора для инъекций) фиксировали на операционном столе и от нижнего края грудины вниз производили срединный разрез длиной 2-3 см. Выделяли желчный проток, накладывали лигатуру на нижнюю часть желчного протока, производили разрез желчного протока, вводили тонкостенную полиэтиленовую трубку диаметром 1 мм, фиксировали ее лигатурой и в течение 6 часов через нее производили сбор желчи. Критерием оценки фармакологической активности препарата служило общее количество желчи (г) полученной в течение всего периода эксперимента и скорость секреции желчи (мг/мин/100 г массы животного) в сравнение с контролем. Во время эксперимента все животные содержались в стандартных условиях вивария и находились на полноценном пищевом и водном рационе.

Результаты обработаны методом вариационной статистики по критерию Стьюдента при $p=0,05$ [2,3]. В таблицах [2,4] приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверительная граница ÷ верхняя доверительная граница).

Результаты исследования. После перорального введения настоя наблюдались ряд изменений, характеризующее токсическое действие плодов овса (таблицы 1).

Таблица 1

Результаты токсического действия настоя плодов овса посевного

Доза	Результат
5 мл/кг	После введения препарата не наблюдалось существенных изменений общего состояния, поведения, а также гибели животных.
10 мл/кг	После введения препарата не наблюдалось существенных изменений общего состояния, поведения, а также гибели животных.
15 мл/кг	После введения препарата не наблюдалось существенных изменений общего состояния, поведения, а также гибели животных.
20 мл/кг	У животных через 15 минут после введения препарата наблюдались снижение двигательной активности и кучкование, данные симптомы наблюдались в течение трех часов. Далее состояние животных нормализовалось, а также не наблюдалось гибели в течение всего периода эксперимента.
25 мл/кг	У животных через 15 минут после введения препарата наблюдались снижение двигательной активности и кучкование, данные симптомы наблюдались в течение суток. На вторые сутки состояние животных нормализовалось, а также не наблюдалось гибели в течение всего периода эксперимента.

Как видно из таблицы 1, при изучении клинических симптомов интоксикации, можно сделать вывод, что препарат обладает нейротропным действием, характеризующую потенциальную седативную активность.

Таблица 2

Результаты изучения изменения массы тела животных, в граммах
($M \pm m$; $p=0,05$; $n=6$)

Группа	Исходная	через 7 сут	через 14 сут
Интакт	19,83 (18,29÷21,38)	22,83 (21,44÷24,23)	26,33 (24,62÷28,05)
Настой плодов овса посевного			
5 мл/кг	19,50 (17,91÷21,09)	26,17 (24,94÷27,39)	29,50 (27,91÷31,09)
10 мл/кг	19,67 (17,71÷21,62)	26,83 (25,29÷28,38)	30,67 (28,95÷32,38)
15 мл/кг	20,00	27,33	32,00

	(18,52÷21,48)	(26,25÷28,42)	(30,12÷33,88)
20 мл/кг	19,67 (18,09÷21,25)	27,00 (26,06÷27,94)	32,00 (29,61÷34,39)
25 мл/кг	20,00 (18,24÷21,76)	28,33 (26,75÷29,91)	32,17 (30,24÷34,09)

При изучении изменения массы тела опытных животных (таблица 2), по сравнению с интактной группой, было установлено достоверное увеличение прироста массы тела через 7 суток в дозах 5 мл/кг, 10 мл/кг, 15 мл/кг, 20 мл/кг и 25 мл/кг. Также было установлено достоверное увеличение прироста массы тела через 14 суток в дозах 10 мл/кг, 15 мл/кг, 20 мл/кг и 25 мл/кг.

Таблица 3

Результаты изучения показателей острой токсичности настоя плодов овса посевного

Доза	Количество мышей: погибшие/всего
5 мл/кг	0/6
10 мл/кг	0/6
15 мл/кг	0/6
20 мл/кг	0/6
25 мл/кг	0/6
ЛД ₅₀ >25 мл/кг	

Вычисление показателей острой токсичности из-за отсутствия погибших животных после перорального введения настоя оказалось невозможным, что свидетельствует об отсутствии токсичности в диапазоне доз 5-25 мл/кг, поэтому предполагается ЛД₅₀>25 мл/кг (таблица 3).

Изучение гепатопротекторной активности настоя на модели парацетамолового гепатита показало наличие статистически достоверного увеличения общего количества и скорости секреции желчи, по сравнению с контролем (таблица 4). И в то же время при сравнении увеличения общего количества и скорости секреции желчи испытуемой группы с интактной видно, что результаты сопоставимы.

Таблица 4

Результаты изучения гепатопротекторной активности настоя плодов овса посевного по изменению желчевыделения (M±m; p=0,05;n=6)

Наименование группы	Общее кол-во выделенной желчи (г)	Скорость секреции желчи (мг/мин/100 г массы животного)
---------------------	-----------------------------------	--

Интакт	1,6567 (1,5921÷1,7213)	2,4400(2,2952÷2,5848)
Контроль	0,6850(0,5697÷0,8003)	0,9817 (0,8310÷1,1324)
Настой плодов овса посевного	1,4733 (1,2856÷1,6611)	2,1533 (1,8762÷2,4305)

Выводы. При изучении острой токсичности настоя плодов овса посевного было установлено, что плоды овса посевного обладают нейротропным действием, характеризующее потенциальную седативную активность. Поэтому рекомендуется дальнейшее изучение седативной активности плодов овса посевного.

Увеличение прироста массы тела опытных животных при однократном введении настоя овса посевного показывает, наличие в плодах растения метаболического действия, характеризующего общеукрепляющую активность.

Отсутствие гибели животных при введении максимальной разовой дозы, показывает хорошую переносимость настоя плодов овса посевного, заготовленного из растения произрастающего на территории Республики Узбекистан.

Изучение гепатопротекторной активности настоя плодов овса посевного в условиях парацетамолового гепатита показало, что препарат оказывает нормализующее действие на желчевыделение. Данный факт говорит, о наличии в плодах овса посевного, заготовленного на территории Республики Узбекистан, достоверного гепатопротекторного эффекта.

Литература:

1. Титов А.Ф., Казнина Н.М., Таланова В.В. Тяжелые металлы и растения.- Петрозаводск, 2014. – 192 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ.ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
4. Набиев А.Н. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной активностью / А.Н. Набиев, Р.Т. Тулаганов, А.А. Вахобов. – Ташкент: ГУККЛС и МТ, 2007. – 27 с.
5. Юрченко И.В. Экспериментальное изучение гепатопротекторных и желчегонных свойств бетулина [Текст]: Автореф. дис. канд. мед.наук. Санкт-Петербург, 2005. – 30 с.

THE STUDY OF ACUTE TOXICITY AND HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OATS ORDINARY

D.H.Nurullayeva., N.T.Farmanova

Conducted preclinical studies of seeds «Oats ordinary», growing on the territory of the Republic of Uzbekistan, in terms of acute toxicity and hepatoprotective activity. The study of acute toxicity showed good tolerance and have the potential sedative and restorative activity. The study of hepatoprotective activity on the model toxic hepatitis, showed the presence of significant hepatoprotective effect of seeds.

Key words: acute toxicity, hepatitis, oats, infusion hepatoprotector

УДК. 616.056.311

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МЕСТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

ИМАМАЛИЕВ Б.А., ГАНИЕВ А.К., ТЕМИРОВ Б.Б.

Проведены доклинические исследования водно-спиртового экстракта, полученных из местного растительного сырья, в сравнении с эталонными препаратами «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, и «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, по показателю гипогликемической активности. В результате было установлено, что водно-спиртового экстракт, полученный из местного растительного сырья, обладает достоверной гипогликемической активностью сопоставимой с эталонным препаратом «Глукейр» капсулы, но уступающий синтетическому препарату «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением. Также был установлен диапазон эффективных доз (ED_{30} , ED_{50} и ED_{100}), и найдена самая эффективная доза.

Сахарный диабет является растущей проблемой общественного здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (август 2011 г.), 346 миллионов человек страдают диабетом во всем мире. Также подсчитано, что в 2004 году 3,4 миллиона пациентов умерли от осложнений, связанных с диабетом. Без срочных действий это число, вероятно, удвоится к 2030 году. По оценкам экспертов, в 2005 году более 20 миллионов человек в Соединенных Штатах страдали диабетом. Приблизительно у 30% этих людей были невыявленные случаи заболевания. Повышенный риск развития диабета в первую очередь связан с возрастом, этнической принадлежностью, семейной историей диабета, курением, ожирением и отсутствием физической активности. В 2050 году число людей с диагностированным диабетом в Соединенных Штатах, по оценкам, вырастет до 48,3 миллиона человек. В

2002 году диабет был шестой по значимости причиной смерти, причем 73 249 свидетельств о смерти указывали диабет в качестве основной причины смерти, а дополнительные 224 092 свидетельства о смерти указывали диабет в качестве одной из причин смерти. Две трети людей с диабетом умирают от болезней сердца и инсульта. Риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у людей с диабетом в 2–4 раза выше, чем у людей, не страдающих диабетом (1).

Лекарственные растения всегда были важным источником для поиска новых лекарств от проблем со здоровьем человека. Традиционно многочисленные травы были рекомендованы для лечения диабета. Кроме того, многие исследователи сообщали о противодиабетическом действии многих растений. Однако, в большинстве случаев эти сообщения подтверждаются моделями на животных и даже исследованиями *in vitro*, и существует ограниченное количество доказательств их клинической полезности. По данным клинических исследований, у таких растений как *Aegle marmelos*, *Allium cepa*, *Gymnema sylvestre*, *Momordica charantia*, *Ocimum sanctum*, *Nigella sativa*, *Panax quinquefolius*, *Salacia reticulate*, *Silybum marianum* and *Trigonella foenum-graecum* выявлены гипогликемические и, в некоторых случаях, гиполипидемические свойства у больных диабетом (2).

Наряду с вышеуказанными в качестве противодиабетических средств, в последние годы вызывают интерес у исследователей такие растения как каперсы колючие (*Capparis spinosa* L.) и стевия медовая (*Stevia rebaudiana* Bertoni). Следует иметь в виду, что каперсы растут повсеместно по Узбекистану, кроме высокогорных районов и песчаных степей, а стевия медовая – культивируется во всех поливных площадях.

Во многих исследованиях были продемонстрированы антигипергликемические и гиполипидемической активности *C. spinosa*. Предполагаемые механизмы, участвующие в антигипергликемических эффектах *C. spinosa* включает снижение поглощения углеводов из тонкой кишки, ингибирование глюконеогенеза в печени, усиление усвоения глюкозы тканями и защиту регенерацию бета-клеток. Это растение также улучшает сердечно-сосудистые нарушения, повреждение печени и нефропатию на животных моделях диабета, которые относятся к его антиоксидантным фитохимическим веществам, таким как фенольные соединения, флавоноиды, каротиноиды, токоферолы и терпены. Антигипергликемическая и гиполипидемическая активность *C. spinosa*, наряду с его благотворным воздействием на диабетические осложнения, позволяют рекомендовать растение для лечения диабета (3).

В последние годы в Узбекистане активно культивируется стевия медовая (*Stevia rebaudiana* Bertoni). В виду достаточной промышленных запасов листьев стевии, культивируемой в Узбекистане, разработана технология получения таблеток из этого сырья учеными Ташфарми (4).

Исследования препаратов стевии показывают, что помимо того, что они пригодны в качестве подсластителя, водные и спиртовые экстракты этого растения, его гликозид стевииол, также являются фармакологической альтернативой диабета. Другими словами, эти соединения обладают необходимым терапевтическим потенциалом для естественного лечения эндокринных заболеваний (таких как ожирение, диабет, гипертония и дислипидемия), которые актуальны в текущем контексте. Эти заболевания связаны с метаболическим синдромом, который считается проблемой общественного здравоохранения из-за его распространенности в настоящее время. Помимо гликозидов стевииола, SR содержит несколько фитохимических веществ, включая фенолы и флавоноиды (5).

Материалы и методы исследования.

Показаниями к применению исследуемого водно-спиртового экстракта, полученного из местного растительного сырья, являются:

- как дополнительный источник витаминов, микроэлементов и других полезных биоактивных веществ, необходимых для поддержания нормальной функции органов и систем;
- для поддержания специфической диеты и нормального уровня сахара в крови (не смотря на сладкий вкус, у пищевой добавки отсутствует глюкоза);
- рекомендуется для поддержания нормального липидного обмена: препятствует накоплению в крови «плохого» холестерина и его отложению в сосудах; это помогает сохранению здоровой функции сосудов;
- нормализации обмена веществ при низкой калорийности продукции, что помогает избежать излишнего накопления жировых отложений и увеличения массы тела (ожирения);
- укрепления иммунитета и сопротивляемости организма к различным повреждающим факторам (стресс, простуда, инфекции);
- для ослабленных лиц, а в пожилом возрасте - как общеукрепляющее средство, для улучшения аппетита, для повышения физической и умственной активности.
- для умеренного снижения артериального давления крови в коронарных сосудах.

Рекомендуемый способ применения: Взрослым и детям старше 12 лет по 1 чайной ложке (5 мл) разбавляя в 1 стакане тёплой кипячённой воды 3 раза в день перед едой. Не рекомендуется превышать суточную дозу.

Препарат противопоказан при индивидуальной непереносимости к компонентам препарата, при беременности и лактации, а также детям до 12 лет.

Препарат хранят в оригинальной упаковке, в сухом, защищённом от света месте, при температуре не выше 25 С.

Все доклинические исследования были проведены на здоровых, белых беспородных крысах (оба пола) весом 150-180 г, прошедших карантин не менее 10-14 дней [6,7].

Изучение гипогликемической активности препарата, проводили на модели адреналиновой гипергликемии [7]. Известно, что парентеральное введение адреналина вызывает гипергликемию [8]. Эксперименты были проведены на 78 белых беспородных крысах (оба пола) весом 150-180 г, с последующим разделением на группы по 6 животных в каждой.

В качестве эталонных препаратов для оценки гипогликемической активности нами были использованы:

препарат сравнения №1 «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия;

препарат сравнения №2 «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция.

Так как фармакологическое действие вытяжек определяется содержанием экстрактивных веществ (сухого остатка), то для проведения исследования, и точного расчёта выбранных доз, нами было проведено определение сухого остатка спиртового экстракта (по ГФ XI). Содержание сухого остатка в спиртовом экстракте составило 4,42%.

Так как в состав исследуемого экстракта входит этанол 70%, то нами была проведена деалкаголизация путём выпаривания в мягких условиях (вытяжку наливали в чашку выпаривания, и сушили под вытяжкой, при комнатной температуре) до почти сухого остатка (после такой процедуры, этанол почти полностью отсутствовал в вытяжке) с последующим доведением водой очищенной до первоначального объёма, данная процедура проводилась для устранения неспецифической активности этанола.

Для этого животных за 24 часа до эксперимента лишали пищи сохранением свободного доступа к воде. За 30 минут до введения адреналина животным опытных групп однократно вводили препараты и испытуемый экстракт:

1. интактная группа (интакт) – животные без манипуляций;
2. контрольная группа (контроль) – животные без лечения и профилактики;
3. испытуемая группа №1 – животным перорально вводили спиртовый экстракт в виде 4,42% деалкаголизированного раствора, в дозе 110,5 мг/кг, в объёме 0,5 мл/200 г;
4. испытуемая группа №2 – животным перорально вводили спиртовый экстракт, в виде 4,42% деалкаголизированного раствора, в дозе 221 мг/кг, в объёме 1 мл/200 г;

5. испытуемая группа №3 – животным перорально вводили спиртовой экстракт в виде 4,42% деалкаголизированного раствора, в дозе 442 мг/кг, в объеме 2 мл/200 г;
6. испытуемая группа №4 – животным перорально вводили спиртовой экстракт в виде 4,42% деалкаголизированного раствора, в дозе 663 мг/кг, в объеме 3 мл/200 г;
7. испытуемая группа №5 – животным перорально вводили спиртовой экстракт в виде 4,42% деалкаголизированного раствора, в дозе 1105 мг/кг, в объеме 5 мл/200 г;
8. группа сравнения №1 – животным перорально вводили препарат «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, в виде 10% суспензии, в дозе 500 мг/кг, в объеме 1 мл/200 г;
9. группа сравнения №2 – животным перорально вводили препарат «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, в виде 10% суспензии, в дозе 1000 мг/кг, в объеме 2 мл/200 г;
10. группа сравнения №3 – животным перорально вводили препарат «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, в виде 10% суспензии, в дозе 1500 мг/кг, в объеме 3 мл/200 г;
11. группа сравнения №4 – животным перорально вводили препарат «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, в виде 1,2% суспензии, в дозе 60 мг/кг, в объеме 1 мл/200 г;
12. группа сравнения №5 – животным перорально вводили препарат «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, в виде 1,2% суспензии, в дозе 120 мг/кг, в объеме 2 мл/200 г;
13. группа сравнения №6 – животным перорально вводили препарат «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, в виде 1,2% суспензии, в дозе 180 мг/кг, в объеме 3 мл/200 г;

Далее животным всех групп кроме интактной, внутрибрюшинно вводили адреналина гидротартрата, в виде 0,036% раствора, в дозе 0,36 мг/кг, в объеме 0,1 мл/100 г.

Для оценки фармакологической активности производили забор крови из сердечной области (в состоянии эфирного наркоза) через 1 час после введения адреналина, и по нормализации уровня глюкозы в крови по сравнению с контролем, судили о фармакологической активности. Однако основным критерием оценки фармакологической (гипогликемической) служило нормализация уровня глюкозы.

Для определения концентрации глюкозы, кровь помещали в серологическую пробирку (красная крышка) без антикоагулянта, и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Далее определяли

концентрацию глюкозы в полученной сыворотке на биохимическом анализаторе «HUMALYZER Primus» (полуавтоматический), производства «Human GmbH» (Германия), с метрологической характеристикой: 340, 405, 500, 546, 620 нм, расход реагента 400 мкл.

Также на основании полученных данных об эффективных дозах испытуемого спиртового экстракта используя пробитную таблицу были высчитаны ED₃₀, ED₅₀ и ED₁₀₀.

Результаты обработаны методом вариационной статистики по критерию Стьюдента при $p=0,05$ [6,7]. В таблицах приведены средние арифметические значения (M), соответствующие им стандартные ошибки среднего значения (m), критерий Стьюдента (t), количество выборок (n), доверительные границы (нижняя доверительная граница ÷ верхняя доверительная граница).

Результаты исследования. В процессе эксперимента было установлено (Таблица 1), что при моделировании адреналиновой гипергликемии происходит достоверное повышение уровня глюкозы. Однако при введении испытуемого спиртового экстракта в дозах 110,5 мг/кг, 221 мг/кг, 442 мг/кг, 663 мг/кг и 1105 мг/кг происходит достоверное уменьшение уровня глюкозы в крови. При этом следует сказать, что наивысший гипогликемический эффект у испытуемого спиртовый экстракта наблюдался в дозе 221 мг/кг.

При рассмотрении изменений со стороны препарата «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, было установлено, что в дозах 500 мг/кг, 1000 мг/кг 1500 мг/кг наблюдается достоверное уменьшение уровня глюкозы в крови. Следует сказать, что наивысший гипогликемический эффект у препарата сравнения №1 наблюдался в дозе 1000 мг/кг.

При рассмотрении изменений со стороны препарата «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, было установлено, что в дозах 60 мг/кг, 120 мг/кг 180 мг/кг наблюдается достоверное уменьшение уровня глюкозы в крови. Следует сказать, что наивысший гипогликемический эффект у препарата сравнения №2 наблюдался в дозе 120 мг/кг.

Если сравнить экспериментальные данные по гипогликемической активности самых эффективных доз испытуемого спиртового экстракта и препаратов сравнения, то окажется, что разница между испытуемым спиртовым экстрактом и препаратом «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, статистически не достоверна. Однако при сравнении испытуемого спиртового экстракта с препаратом «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, наблюдается статистически достоверная разница, при этом гипогликемический эффект у препарата «Диабетон MR»

таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, достоверно выше чем у испытуемого спиртового экстракта.

Таблица 1

Результаты изучения содержания глюкозы (ммоль/л) в крови крыс
(M±tm; p=0,05; n=6)

Группа	Результат	% эффекта
Интакт	8,1233 (7,5347÷8,7120)	-
Контроль	18,4750 (17,1510÷19,7990)	-
спиртовый экстракт (в дозе 110,5 мг/кг)	12,9900 (11,3146÷14,6654)	29,7%
спиртовый экстракт (в дозе 221 мг/кг)	10,2583 (8,4301÷12,0866)	44,5%
спиртовый экстракт (в дозе 442 мг/кг)	12,0817 (10,7164÷13,4470)	34,6%
спиртовый экстракт (в дозе 663 мг/кг)	12,4683 (9,7329÷15,2038)	32,5%
спиртовый экстракт (в дозе 1105 мг/кг)	14,8783 (13,8824÷15,8743)	19,5%
«Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия (в дозе 500 мг/кг)	13,1417 (11,4020÷14,8813)	28,9%
«Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия (в дозе 1000 мг/кг)	11,6667 (10,3428÷12,9906)	36,9%
«Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия (в дозе 1500 мг/кг)	13,2850 (10,9474÷15,6226)	28,1%
«Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция (в дозе 60 мг/кг)	12,2250 (10,7214÷13,7286)	33,8%

«Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция (в дозе 120 мг/кг)	6,0417 (4,3611÷7,7222)	67,3%
«Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция (в дозе 180 мг/кг)	13,1650 (11,3164÷15,0136)	28,7%

Обсуждение полученных результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что испытуемый спиртовой экстракт обладает достоверной гипогликемической активностью сопоставимой с препаратом «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия.

В случае сравнения гипогликемической активности испытуемого спиртового экстракта с синтетическим препаратом «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, можно сказать, что меньшая гипогликемическая активность испытуемого спиртового экстракта может быть объяснена тем, что лечебные средства растительного происхождения хоть и обладают меньшим фармакологическим действием в отличие от синтетических средств, всё же они обладают большей безвредностью, что делает их актуальным в терапии внутренних болезней.

На основании полученных результатов был установлен терапевтический диапазон доз испытуемого спиртового экстракта, и доза 221 мг/кг может быть рекомендована как самая эффективная доза.

Полученные данные по эффективным дозам $ED_{30}=90$ мг/кг, $ED_{50}=100$ мг/кг и $ED_{100}=221$ мг/кг, могут служить основанием для подсчёты стартовых и последующих доз для клинических исследований.

Заключение. Изучена гипогликемическая активность препарата спиртового экстракта препарата в сравнении с эталонными препаратами, по результатам которой было установлено, наличие в испытуемом спиртовом экстракте достоверной гипогликемической активности сопоставимой с эталонным препаратом «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, но уступающий синтетическому препарату «Диабетон MR»

таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция. Также был установлен диапазон эффективных доз, и определена самая эффективная доза спиртового экстракта и были определены ED₃₀, ED₅₀ и ED₁₀₀.

Заключение

Проведены доклинические исследования спиртового экстракта в сравнении с эталонными препаратами «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, и «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция, по показателю гипогликемической активности. В результате было установлено, что спиртовой экстракт, достоверной гипогликемической активности сопоставимой с эталонным препаратом «Глукейр» капсулы, «Shrey Nutraceuticals & Herbals Pvt. Ltd.» Индия, но уступающий синтетическому препарату «Диабетон MR» таблетки 60 мг с модифицированным высвобождением, «Les Laboratoires Servier» Франция произведено: «Les Laboratoires Servier Industrie» Франция. Также был установлен диапазон эффективных доз (ED₃₀, ED₅₀ и ED₁₀₀), и найдена самая эффективная доза.

Список использованной литературы:

1. Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic properties of *Capparis spinosa* L.: In vivo and in vitro evaluation of its nutraceutical potential. Adriano Mollica, Gokhan Zengin, Marcello Locatelli, Azzurra Stefanucci, Andrei Mocan, Giorgia Macedonio, Simone Carradori, Olakunle Onaolapo, Adejoke Onaolapo, Juliet Adegoke, Marufat Olaniyan, Abdurrahman Aktumsek, Ettore Novellino. Journal of Functional Foods Volume 35, August 2017, Pages 32-42
2. Antidiabetic properties of *Capparis spinosa* L. and its components. Hamideh Vahida, Hassan Rakhshandehb, Ahmad Ghorbani. Biomedicine & Pharmacotherapy 92 (2017) 293–302.
3. Alireza Kheirollah, Mohammad Aberumand,, Zahra Ramezani, and Fatemeh Amraee Inhibition of Aldose Reductase and Red Blood Cell Sorbitol Accumulation by Extract of *Capparis spinose* Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2015 November; 10(4): e24331.
4. Выбор состава и разработка технологии таблеток сухого экстракта стевии / Ф. Т. Холтоев, Н. С. Файзуллаева, М. У. Усуббаев, Х. М. Хакимов // Хим.-фарм.журнал. – 2003. – Т. 37, № 6. –С.42–45.)
5. *Stevia rebaudiana* Bertoni: A Natural Alternative for Treating Diseases Associated with Metabolic Syndrome/[Areli Carrera-Lanestosa](#),¹ [Yolanda Moguel-Ordóñez](#),² and [Maira Segura-Campos](#)³/J Med Food. 2017 Oct 1; 20(10): 933–943.

6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2002. – 1148 с.

УДК 576.311.347:616.379-008.64

ГОССИТАН ПОЛИФЕНОЛИНИНГ АНТИОКСИДАНТ ВА АНТИРАДИКАЛ ФАОЛЛИГИНИ МИТОХОНДРИЯ МОДЕЛИДА ЎРГАНИШ

ПОЗИЛОВ М.К, ЭРГАШЕВ Н.А., ГАЙИБОВ У.Г., АСРАРОВ М.И.

М.Улуғбек номидаги ЎЗМУ хузуридаги Биофизика ва биокимё институти

Калит сўзлар: митохондрия, антиоксидант, антирадикал, госситан.

Полифеноллар структуравий тузилиши, хилма хиллиги, биологик фаоллиги ва камтоксиклиги билан ажралиб турадиган фенол бирикмаларнинг энг катта синфидир. Ҳозирда биологик фаол полифенол бирикмалар антиоксидант, антигипоксанти, вирусга қарши, антибактериал ва бошқа кўплаб хоссаларга эга бўлганлиги учун тиббиёт амалиётида кенг фойдаланилади [3]. Полифенол бирикмаларнинг бундай самарали таъсири хужайра ҳамда турли органоидлар структураларига ҳамда функционал фаолиятига боғлиқ ҳолда амалга ошириши билан изоҳланади. Полифенолларнинг кўплаб вакиллари антиоксидант, кардиопротектор, гепатопротектор, нейропротектор ва мембраналарни барқарорлаштириш хоссаларини намоён қилади [2, 8, 18]. Уларнинг хужайра, мембрана ва молекуляр даражада таъсир механизмларини ўрганиш ва патологик шароитларда хужайра мембраналарини бузилишини коррекция қилиш хоссаларини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Жигар касалликларида ёғларнинг пероксидланиш жараёнлари кучайиб, эркин ҳолдаги зарарли таъсирга эга бўлган маҳсулотларни ортиши кузатилади. Организмда турли патологиялар ривожланишининг асосида кислороднинг фаол шаклининг ҳосил бўлиши, антиоксидант ферментлар фаоллигининг пасайиши, мембрана потенциалининг камайиши, мембрана липидларининг пероксидланиш (ЛПО) жараёнларини кучайиши ва митохондрияда АТФ синтезини кескин камайиш жараёнлари ётади. Бу жараён организмнинг патологик шароитда токсик таъсирдан зарарланишининг асосий биокимёвий йўли бўлиб, универсал

механизм сифатида қабул қилинади. Айнан полифенол бирикмаларда антиоксидант ва антирадикал фаоллик жуда юқори бўлиши билан бошқа бирикмалардан фарқ қилади [2, 9]. Шунинг учун, антиоксидант таъсирга эга бўлган полифенол бирикмалардан гепатотроп моддаларни яратиш, ўрганиш ва тиббиёт амалиётига татбиқ этиш долзарб муаммолардан биридир. Госситан полифеноли антивирус ва антибактериал хусусиятига эга бўлиб [3], экспериментал диабетда митохондрия дисфункциясини ва метаболик жараёнларини нормаллаштирувчи гипогликемик ҳоссасини намоён қилади [15, 16]. Шунга қарамай, уларнинг биологик хусусиятлари ҳозирга қадар тўлиқ ўрганилмаган.

Ишнинг мақсади. *Gossypium hirsutum* ўсимлигидан ажратиб олинган госситан полифенолининг каламуш жигар митохондриясининг антиоксидант ва антирадикал тизимларига таъсирини *in vitro* тажрибаларида ўрганишдан иборат.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тажрибаларда фойдаланилган госситан полифеноли ЎзР ФА Биоорганик кимё институтининг экспериментал технология лабораторияси ходимлари томонидан *Gossypium hirsutum* ўсимлигидан ажратиб олинган [10] ва тақдим этилган. Профессор С.М.Мавлянов илмий жамоасига ўзимизнинг миннатдорчилигимизни билдирамыз.

Тажриба ҳайвонлари устида илмий тадқиқотлар ўтказиш Биофизика ва биокимё институтининг «Илмий тадқиқот ишларида лаборатория ҳайвонларидан фойдаланиш тартиби тўғрисидаги биоэтика низоми» (22.02.2019 й.) қоидалари асосида амалга оширилди.

Тажрибалар зотсиз, вазни 180-200 гр бўлган эркак оқ каламушларда олиб борилди. Каламуш жигар митохондриялари Шнайдернинг дифференциал центрифугалаш усули бўйича ажратилди [17]. Митохондрияларда ЛПО маҳсулотларини ажратиб олиш тиобарбитурат кислотаси (ТБК) иштирокида олиб борилди. Реакция инкубация муҳитига 0,220 мл 70 % учхлор сирка кислотаси қўшиш билан тўхтатилди. Ушбу босқичдан сўнг митохондрия суспензияси 15 дақиқа давомида 4000 айлана минут тезликда центрифуга қилинди. Сўнг 2 мл чўкма усти суюқлиги олинди ва 1 мл 75% ли ТБК қуйилди. Назорат пробиркасига 2 мл H₂O ва 1 мл ТБК қўшилди. Аралашма сув ҳаммомида 30 дақиқа давомида инкубация қилинди. Совутилгандан сўнг, 540 нм тўлқин узунлигида оптик зичликнинг ўзгариши аниқланди.

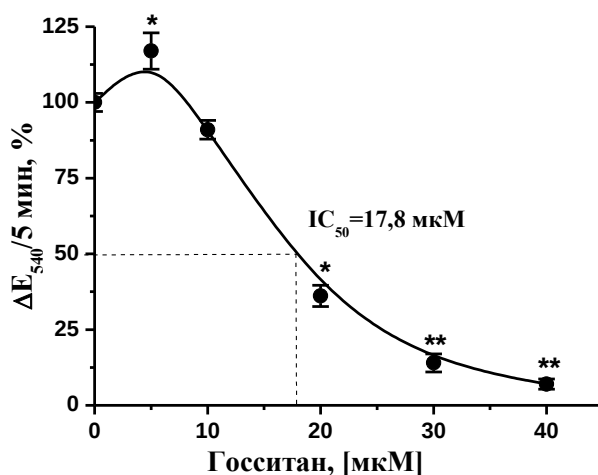
Малон диальдегиди (МДА) миқдорини аниқлашда, формуладаги моляр коэффициентли экстинкция ($\epsilon=1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) қўлланилди: $\text{нмоль МДА/мг оксил} = D/1.56 \times 30$.

Шунингдек, митохондрия мембранасида ЛПО жараёнини ўрганиш учун Fe²⁺/аскорбат тизимидан фойдаланилди. Ушбу тизим таъсирида митохондриялар мембранаси барьерлик функциясини йўқотди, натижада

органелла ҳажми ошиб митохондрия бўлади. Ушбу ҳажм ўзгариши фотометрик усулда аниқланди. Инкубация муҳити (ИМ): KCl - 125 мМ, трис-HCl – 10 мМ, pH 7,4; Концентрациялар: FeSO₄ - 10 мкМ, аскорбат - 600 мкМ; митохондрия миқдори 0,5 мг/мл;

Полифенолларнинг антирадикал фаоллигини стандарт услубда, 1,1–дифенил–2–пикрилгидразил (ДФП) спиртли эритмасининг оптик зичлиги кинетикасини ўлчаш асосида аниқладик. Бунда эркин радикал концентрацияси 0,1 мМ ни ташкил қилади. ДФП/полифенол нисбати қиймати 1:10 га тенг. ДФП спиртли эритмасининг оптик зичлигини ўлчаш СФ–26 спектрофотометрида, оптик йўл узунлиги 1 см, ҳажми 3 мл кюветада амалга оширилди. Митохондриядаги оксил миқдори Лоури усулининг Петерсон модификациясида аниқланди [13]. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7.5 дастури ёрдамида амалга оширилди. Бунда $P < 0,05$ ва $P < 0,01$; қийматлар статистик ишончлиликни ифодалайди.

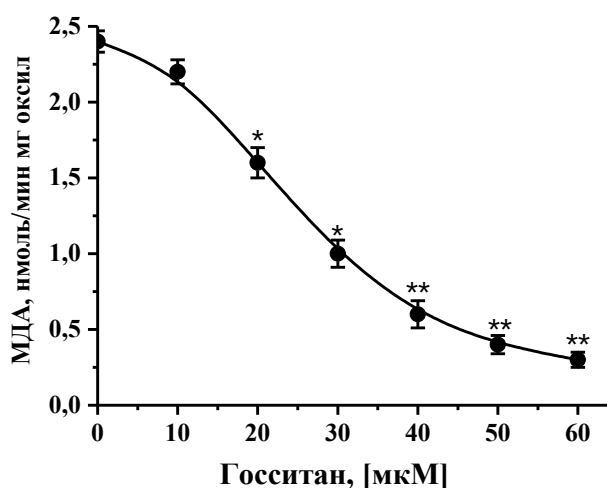
Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Маълумки, митохондриянинг Ca²⁺-га боғлиқ мегаканалининг кўплаб ингибиторлари антиоксидант хоссага эга бўлиб, ўз навбатида, оксидланишли фосфорланиш жараёнига стабилловчи таъсир этади. Госситан полифеноли ҳам экспериментал диабет шароитида жигар митохондрияси ўтказувчан порасига ингибирловчи таъсир этади [16]. Госситаннинг ингибирловчи хоссасидан келиб чиққан ҳолда, тажрибамизда уларнинг турли хил концентрацияларининг Fe²⁺/аскорбат ёрдамида чақирилган митохондриядаги ЛПО жараёнига таъсири ўрганилди. Тажриба натижаларига кўра, ИМ га Fe²⁺/аскорбат солингандан сўнг, индуцирларган ЛПО жараёни, яъни митохондриялар бўқиш тезлиги 100% деб олинди (1-расм).



1-расм. Госситаннинг жигар митохондриялари Fe²⁺+аскорбат билан чақирилган ЛПО жараёнига таъсири ($P < 0,05$; $n=6$).

Бунда ЛПО маҳсулотлари митохондриянинг мембранаси барьер функциясини бузади, натижада, митохондрияни назоратга нисбатан бўқиш тезлиги ортишига олиб келади. Тажрибаларда госситаннинг 5 мкМ концентрацияда митохондрия мембранасидаги ЛПОга таъсир қилиб, назоратга нисбатан $16 \pm 1,4\%$ га фаоллаштириши аниқланди. Бу олинган маълумот госситанни кичик концентрацияси прооксидант хоссага эга эканлигидан далолат беради. Бироқ ИМ да полифенол концентрациясининг ортиши натижасида унинг ЛПОга ингибирловчи таъсири кучли намоён бўла бошлади. Госситанинг 10, 20 ва 30 мкМ концентрациялардаги таъсири митохондрия мембранасида ЛПОни назоратга нисбатан мос равишда, $9,0 \pm 0,5\%$, $63,9 \pm 4,7\%$ ва $86,0 \pm 6,3\%$ га ингибирлаши аниқланди. Госситан полифенолининг $40,0 \pm 4,1$ мкМ концентрацияси каламуш жигар митохондрияси мембранасида ЛПО жараёнини назоратга нисбатан максимал ингибирловчи таъсир этган бўлса, яриммаксимал ингибирловчи концентрацияси эса (IC_{50}) $17,8 \pm 0,3$ мкМ ни ташкил этиши аниқланди (1-расм). Олинган натижаларга кўра, госситаннинг кичик концентрацияси (5 мкМ) митохондрия мембранасига прооксидант, юқори концентрациялари эса антиоксидант сифатида таъсир кўрсатди. Адабиёт маълумотларига кўра, фенол бирикмаларни антиоксидант ва прооксидант хоссалари мавжудлиги бўйича маълумотлар учрайди [4, 6]. Бунда модданинг таъсир этиш хоссаси нафақат структура тузилишга, балки ИМ даги концентрацияларига ҳам боғлиқ ҳолда тавсифланади [4, 6].

Навбатдаги тажрибамизда госситан полифенолининг 10-60 мкМ концентрациялари митохондрия мембранаси липидларининг Fe^{2+} +аскорбат билан чақирилган ЛПОга яъни МДА ҳосил бўлишига таъсирини *in vitro* тажрибаларда ўрганилди (2-расм).

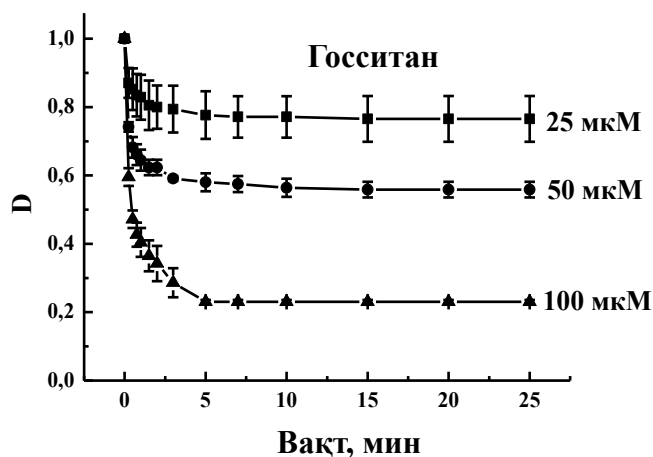


2-расм. Каламуш жигар митохондрияси мембранасидаги МДА миқдорига госситан полифенолининг таъсири (* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; $n = 6$).

Олинган натижаларга кўра Fe^{2+} /аскорбат таъсирида митохондриялардаги МДА миқдори 2,4 нмоль мг/оксилни ташкил қилди. Госситаннинг 10 мкМ концентрацияси жигар митохондрия мембранасининг МДА миқдорига сезиларли таъсир кўрсатмади. ИМда госситаннинг концентрацияси ошиши натижасида унинг МДА миқдорига таъсири яна ҳам кучли намоён бўла бошлади. Унинг концентрациясини 40 мкМ бўлганда жигар митохондрияси мембранасидаги МДА ҳосил бўлишини назоратга нисбатан (0,6 нмоль мг/оксил) $75,0 \pm 4,6\%$ га камайтириши аниқланди (2-расм). ИМда госситаннинг 50 ва 60 мкМ концентрациялари митохондрия мембранасида МДА ҳосил бўлишини назоратга нисбатан мос равишда (0,4 нмоль мг/оксил) $83,3 \pm 5,6\%$ ва (0,3 нмоль мг/оксил) $87,5 \pm 6,4\%$ га ингибирлаши аниқланди. Бундан хулоса қилиш мумкинки, госситаннинг антиоксидантлик хоссаси, каламуш жигари митохондриялари функциясига стабилловчи таъсир этади.

Госситаннинг антирадикал фаоллиги. ЛПОнинг якуний маҳсулоти МДА ни аниқлаш биологик фаол моддаларнинг антиоксидант фаоллигини аниқлашнинг классик услуби ҳисобланади. Адабиётларда полифенолларнинг антиоксидант фаоллиги уларнинг турли хил металллар ионларини хелатлаш хоссаси [11], шунингдек кислороднинг фаол шакли [14], ОН–радикали ва синглет кислород билан бевосита таъсирлашиши билан боғлиқлиги қайд қилинади [12]. Бундан ташқари, полифеноллар реакцион муҳитда мавжуд бўлган таркибий компонентлар билан ўзаро таъсирлашиши ёки боғланиш ҳосил қилиши мумкин [7], бу ҳолат натижаларнинг хатолигига олиб келиши мумкин. МДА ёки Fe^{2+} /аскорбат таъсирида чақирилган ЛПО услубидан фойдаланилганда препаратларнинг умумий антиоксидант фаоллигига ушбу таъсирларнинг ҳар бирининг улушини баҳолаш имкони мавжуд бўлмайди. Шу нуқтаи назардан, таркибида эркин валентликка эга бўлган бирикмалар, жумладан барқарор органик радикаллардан фойдаланиш самарали натижа бериши мумкин [1]. Масалан, орто–алмашинган дифеноллар тўртта электронга эга бўлиб, турли хил радикалларни қайтариши мумкин [5]. Шунга боғлиқ, полифенолларнинг антирадикал фаоллиги бевосита уларнинг антиоксидант таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Навбатдаги тажрибаларда госситаннинг антирадикал фаоллиги ўрганилди. Бунинг учун биз антиоксидантларнинг 2,2–дифенил–1–пикрилгидразила (ДФПГ) молекуласининг қайтарилиши хоссасига асосланган услубдан фойдаландик. Бунда препаратларнинг барқарор ҳолатдаги ДФПГ радикаллари билан рекомбинацияси кинетикасини ўргандик. ДФПГ нинг спиртли эритмасига госситан қўшилганда эритманинг ранги ДФПГ нинг радикал бўлмаган шаклга ўтиши ҳолатига мос келади. Келтирилган 3-расмда (тажриба нуқталари) госситан қўшилган ҳолатда ДФПГ эритмасининг оптик зичлиги ўзгариш кинетикаси кўрсатилган.



3-расм. ДФПГ этанолли эритмасининг нисбий оптик зичлигини госситан мавжуд шароитда ўлчаш натижалари. ДФПГ нинг концентрацияси 0,1 мМ га тенг.

Олинган натижаларидан келиб чиқиб, қайд қилиш мумкинки, госситан эркин радикаллар миқдорини юқори даражада камайтириш хоссасига эга ҳисобланади. Госситаннинг антирадикал фаоллигини миқдорий баҳолаш учун t_{50} - яъни, госситаннинг ўрганилаётган бирикма билан реакцияга киришида барқарор ҳолатдаги радикаллар бошланғич концентрациясининг 50% га камайиши учун талаб қилинувчи концентрацияси кўрсаткичидан фойдаланилди. ДФПГ билан госситаннинг реакцияга киришишида 17°C шароитда t_{50} қиймати 90 с га тенг ҳисобланади (асосий модданинг ДФПГ билан нисбати 1:1 ҳолатда). Солиштириш учун 20°C шароитда t_{50} қиймати унитолнинг ДПФГ билан 9,8 мин. эквимольяр нисбатига тенг бўлган қийматни келтириш мумкин. Кинетик эгри чизикларни таҳлил қилиш кўрсатишича, ДФПГ молекулаларнинг катта қисми реакциянинг дастлабки 3 минутида қайта тикланади, навбатдаги босқичда реакция нисбатан секинроқ қайта тикланиши қайд қилинади (жадвал).

Жадвал

Реакциянинг тезлик константаси, 50% га ингибирловчи концентрация (IC_{50}) ва ДФПГ концентрациясини 50% га камайитириш учун талаб қилинувчи концентрация (It_{50}) ўрганилаётган полифенол билан реакция давомида қуйидагича ифодаланади:

$K \cdot 10^{-3}, c^{-1}$	$IC_{50}, \text{мкМ}$	$t_{50}, \text{сек}$ 50 мкМ модда
Госситан	Госситан	Госситан
1,2	14,3	105

Маълумки, полифеноллар қуйи молекуляр бирикмалардан (токоферол,

аскорбин кислота, куйи молекуляр феноллар ва бошқ.) фарқ қилиб, тезкор ва шунингдек, секин таъсир кўрсатувчи антиоксидант хоссасига эга ҳисобланади, эҳтимол шу сабабли кинетик эгри чизиқлар иккинчи таркибдаги реакция учун берилган координаталарда тўғри жойлашмайди. Эҳтимол, ушбу ҳолатда ўрганилаётган препаратнинг ДФПГ молекулалари билан бевосита реакцияга киришиши ва нофаол маҳсулот ҳосил қилиши (биринчи тартибли кинетика) муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин, бунда ДФПГ молекулаларининг оралиқ тавсифдаги донор–акцептор комплексларни ҳосил қилиш хоссаси янги ДФПГ молекулалари билан реакциясига киришиши мумкин (иккинчи тартибли кинетика).

Шундай қилиб, госситан маълум бўлган антиоксидантларга нисбатан солиштирилганда юқори даражада антирадикал фаолликка эга ҳисобланади. Митохондрияларда эркин радикаллар миқдори ортганда, антиоксидант ҳимоя кучсизланади натижада мембрана структураларини, оксилларни ва митохондрия ДНКсини зарарланишига олиб келади. Митохондриясининг нафас занжирида эркин радикалларнинг ортиши, уларнинг мембрананинг H^+ ўтказувчанлигига таъсири натижасида $\Delta\psi_m$ ўзгаради ва F_0F_1 -АТФаза фермент фаоллиги сусайишига сабаб бўлади. Госситан полифеноли митохондрия нафас занжиридан эркин радикаллар ҳосил бўлишини ва ЛПО жараёни тезлигини камайтириб, антирадикал ва антиоксидант фаолликларини намоён қилиши орқали матриксни ҳажм бошқарилишида ҳамда патологик ҳолатларда осмотик бўкишдан сақлаши мумкин. Олинган натижалар шундан далолат берадики, госситан жигар митохондриясида Fe^{2+} +аскорбат билан чақирилган ҳажм ўзгаришини ва МДА миқдорини камайтириб мембрана ЛПО жараёнларини пасайтириши мумкин. Госситаннинг бундай мембранафаол хоссаси асосида келгуси тадқиқотларда кардиомицитларни гипоксия ва ишемиядан ҳимоя қилувчи кардиопротектор восита сифатида фармакологиясини ўрганишни тақозо этади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Салахутдинов Б.А., Гайибов У.Г., Максимов В.В. Сонькина С.Н., Тукфатуллина И.И., Узбеков В.В., Салихов Ш.И. Влияние энантиомеров госсипола на модельные и биологические мембраны // Международный симпозиум по фенольным соединениям Москва 2009, С. 242-243.
2. Balea Ș.S., Pârvu A.E., Pop N., Marín F.Z., Cotoi O., Pârvu M. Polyphenolic compounds, antioxidant, and cardioprotective effects of pomace extracts from fetească neagră cultivar // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2018. – V.25(3). – P. 169-180.
3. Borisova M.P., Kataev A.A., Mavlyanov S.M., Abdullajanova N.G. Effects of hydrolysable tannins on native and artificial biological membranes // Membrane and Cell Biology. – 2015. – V.9.(1). – P. 53-60.

4. Chedea V.S., Braicu C., Socaciu C. Antioxidant/prooxidant activity of a polyphenolic grape seed extract // Food Chemistry–2010.–V.121(1). – P. 132-139.
5. Fruehauf J.P., Meyskens F.L., Reactive oxygen species: A breath of life or death? // Clinical Cancer research. – 2007. – V.13. – P. 789-796.
6. Galati G., Sabzevar I.O., Wilson J.X., O'Brien P.J. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics // Toxicology. – 2002. – V.177(1). – P. 91-104.
7. Gayibov U.G., Komilov E.J., Rakhimov R.N., Ergashev N.A., Abdullajanova N.G., Asrorov M.I., Aripov T.F. Influence of new polyphenol compound from *euphorbia* plant on mitochondrial function // JMBFS. – 2019. – 8(4). – P.
8. Gutierrez M.R., Gallardo Navarro Y T Antioxidant and hepatoprotective effects of the methanol extract of the leaves of *satureja macrostema* // Pharmacogn Mag. – 2010. – V.6(22). – P. 125-131.
9. Huyut Z., Beydemir Ş., Gülçin I. Antioxidant and Antiradical Properties of Selected Flavonoids and Phenolic Compounds // Biochem Res Int. – 2017. – V.2017. – P. 1-10.
10. Mavlyanov S.M., Abdulladjanova N.G., Pirniyazov A.J., Dalimov D.N., Salikhov Sh.I. Polyphenols of some plants of Uzbekistan and its activities // 23rd IUPAC-2002. Int. Symposium on the Chemistry of Natural Products. -Florence-Italy, 2002. p.195.
11. Mierziak J., Kostyn K., Kulma A. Flavonoids as important molecules of plant interaction with the environment // Molecules. – 2014. – V.16. – P. 16240-16265.
12. Parker L., Flavonoids and other polyphenols: Methods and enzymology // Academic Press San Diego, CA, USA. – V.335. – P. 15-34.
13. Peterson G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable // Analytical biochemistry. – 1977. – 83(2). – P. 346-356.
14. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants // J.Nat. Prod. – 2000. – V.63. – P. 1035-1042.
15. Pozilov M.K., Asrarov M.I., Mavlyanov S.M. Polyphenol gossitan shows protective effect on cardiac mitochondrial function in streptozotocin-induced diabetic rats / 12th International Symposium on the Chemistry of natural Compounds. Tashkent. 7- 8 september. 2017. –p. 395.
16. Pozilov M.K., Rakhimov R.N. Effect of gossitan on lipid peroxidation in rat liver and pancreas mitochondria under streptozotocin-induced diabetes XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина-человек и его здоровье» Санкт-Петербург 22-апрел 2017 г. С. 659-660.
17. Schneider W.C., Hageboom G.H., Pallade G.E. Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // J. Biol. Chem. – 1948. – V. 172 (2). – P. 619-635.

18. Spagnuolo C., Napolitano M., Tedesco I., Moccia S., Milito A., Russo G.L. Neuroprotective role of natural polyphenols // Curr Top Med Chem. – 2016. – V.16(17). – P. 1943-1950.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛА ГОССИТАНА НА МОДЕЛИ МИТОХОНДРИИ

Позиллов М.К., Эргашев Н.А., Гайибов У.Г., Асраров М.И.

Обнаружены антиоксидантной и антирадикальной активности полифенольного соединения госситана на процессы ПОЛ мембраны митохондрий печени крыс.

SUMMARY

RESEARCH OF THE ANTIOXIDANT AND ANTI-RADICAL ACTIVITY OF POLYPHENOL OF GOSSITAN ON A MODEL OF MITOCHONDRIA

Pozilov M.K., Ergashev N.A., Gayibov U.G., Asrarov M.I.

The antioxidant and antiradical activity of polyphenol gossitan on the processes peroxidation of rat liver mitochondrial membranes.

УДК 576.321.247:626.380-003.66

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТДА МЕЪДА ОСТИ БЕЗИДАГИ АЙРИМ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАР

Рохимова Ш.О., Кучкарова Л.С., Исраилов Р.И.

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети, Тошкент.

Калит сўзлар: аллоксан, диабет, меъда ости бези, α -амилаза, триглицеридлипаза.

Қандли диабет касаллиги - организмда инсулин гормони танқислиги ва моддалар алмашинуви бузилиши натижасида келиб чиқадиган касаллик ҳисобланади. Қандли диабетда қонда глюкоза концентрацияси кескин кўпайиб, сийдик билан чиқиб туриши, ташналик, озиб кетиш, қувватсизлик, бадан қичишиши ва бошқа аломатлар кузатилиши кўпгина адабиётларда келтирилган [1].

Қанди диабетнинг ҳавфи организмнинг деярли барча тизимларга салбий таъсири билан боғлиқдир. Масалан диабетик энцефалопатия, гипертония, тахикардия, кўрув қобилятининг, ҳазм айирув жараёнларнинг издан чиқиши ва бошқа бир қатор патологиялар кузатилади [1,2].

Биринчи типдаги диабет касаллиги меъда ости беzi β -хужайраларнинг структураси ва функциясининг бузилиши туфайли келиб чиққанлиги учун, меъда ости безининг эндокрин эмас, балки экзокрин функцияси билан боғлиқ бўлган кўрсаткичларни аниқлаш амалий ва назарий аҳамиятга эгадир.

Ишнинг мақсади – экспериментал қандли диабетда меъда ости беziда микроскопик ва гидролитик функцияларнинг ўзгаришлари қайд этишдан иборат.

Материал ва услублар.

Эксперимент учун массаси 180 ± 20 г. оқ зотсиз эркек жинсли каламушлардан фойдаланилди. Ҳайвонлар стандарт виварий озукаси билан боқилиб, уларнинг озикланиши ва сув ичиши чекланмаган эди. Каламушлар хона ҳароратида ва табиий ёруғлик режимида сақланди.

Лаборатория шароитига мослашгандан кейин каламушларда экспериментал диабет чақирилди. Бунинг учун каламушларга 170 мг/кг дозасида аллоксан («Chemapol», Чехия) қорин бўшлиғига юборилди. Назорат гуруҳидаги каламушларга эквивалент ҳажмда эритувчи, яъни физиологик эритма қорин ичига юборилди. Аллоксан юборилгандан кейин 5 кун ўтганда каламушлар думидан қон олиниб, глюкозанинг миқдори ўлчанди ва глюкоза кўрсаткичи 160-250 мг % дан ортиқ бўлган каламушлар кейинги босқич тажрибаларга олинди.

Ҳайвонлар эрталаб соат 8-10 оралиғида декапитация усулида жонсизлантирилди. Сўнг тезлик билан қорин бўшлиғи очилиб, ошқозон ости беzi, ингичка ичак, талоқ ва жигар ажратиб олиниб, уларнинг массаси ўлчанди.

Гистологик препаратлар тайёрлаш учун тадқиқот учун меъда ости беzi бош қисмидаги тўқимаси олиниб, 10% ли формалин эритмасига солинди. Синов бўлакчалар ювилгандан сўнг, концентрацияси ортиб ошиб борувчи этил спирт эритмаларда сақланиб, мутлоқ спиртда зичлаштирилади.

Парафин билан ишлов берилгандан кейин меъда ости беzi тўқималари 7-10 мкм қалинлигида кесилди ва гематоксилин-эозин эритмаси билан бўялди. Препарат рақамли микроскоп (DN-300M) ёрдамида компьютерда сурагга олинди.

Меъда ости беzi ферментлардан α -амилаза (КФ 3.2.1.1) [3] триглицеридлипаза (КФ3.1.1.3) фаолликлари аниқланди. Триглицеридлипазанинг фаоллиги махсус реактивлар йиғмаси ёрдамида аниқланди (Human, Германия).

Олинган натижалар Стьюдент t-тест усули бўйича таҳлил қилинди.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси

Масса кўрсаткичлари. Функционал ҳолатининг интегратив кўрсаткичи бўлган каламушларда экспериментал диабет келтирилгандан кейин тана ва ҳазм органлар массасига таъсири аниқланди.

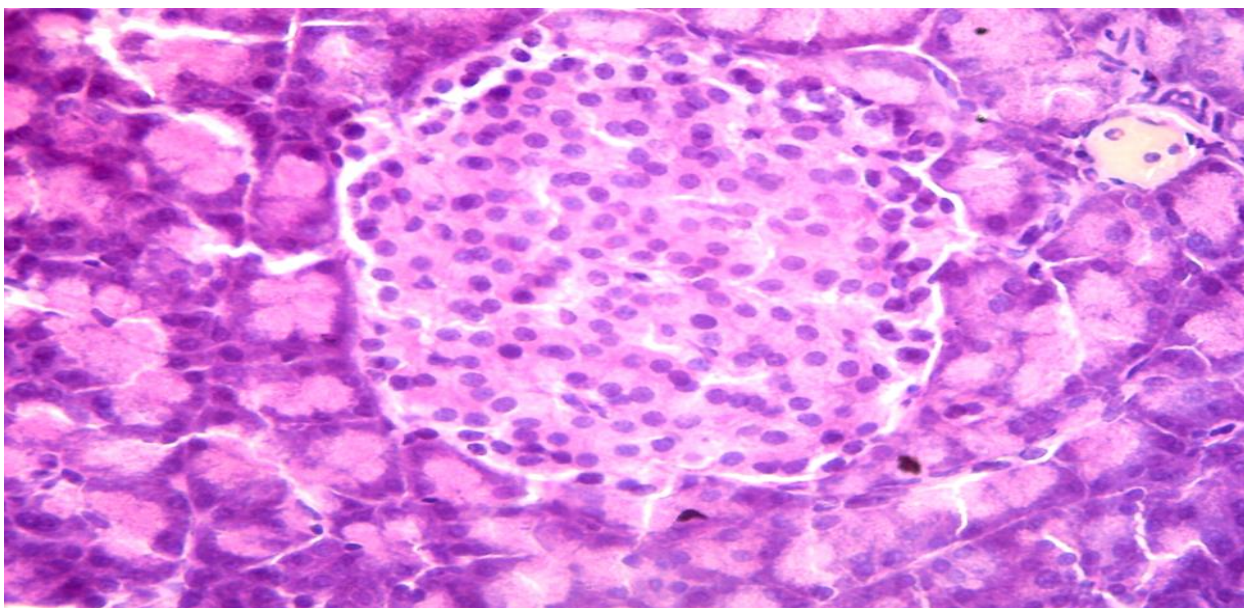
1-жадвал

Экспериментал диабетда ҳайвонлар тана ва ҳазм органлар массасининг ўзгариши ($M \pm m$; $n=6$)

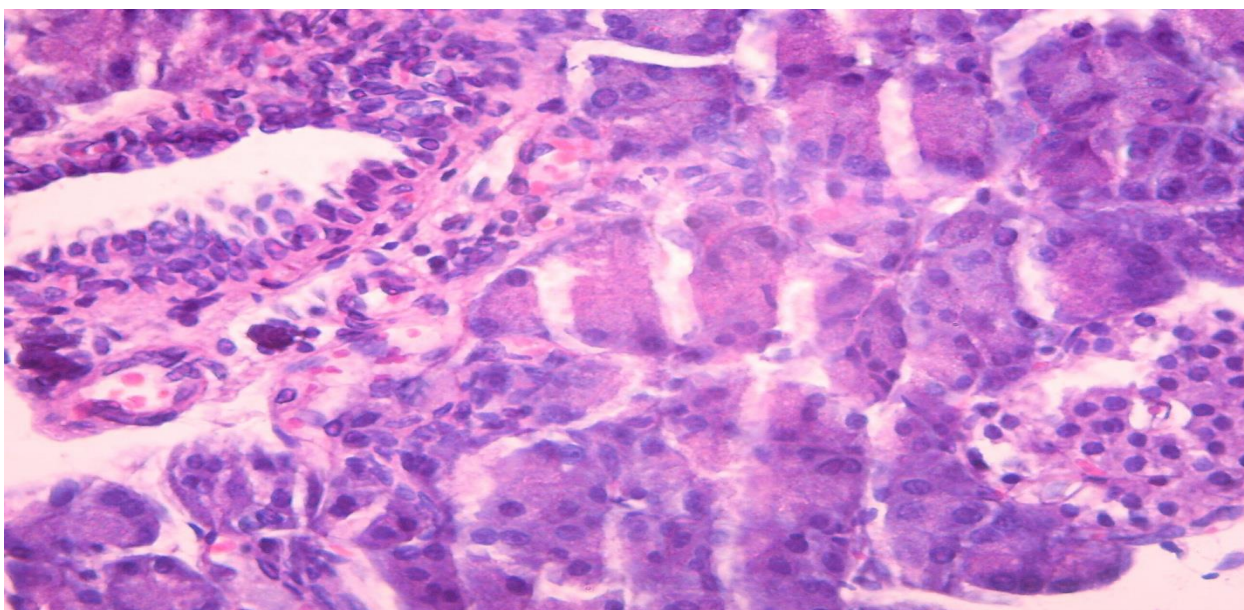
Ҳайвон гуруҳлари	Тана	Ингичка ичак	Меъда ости бези	Жигар
Назорат %	$315,0 \pm 11,7$ 100	$12,2 \pm 0,5$ 100,0	$0,66 \pm 0,01$ 100,0	$7,6 \pm 0,1$ 100,0
Аллоксан диабет Р %	$249,0 \pm 12,5$ <0,002 79,0	$8,1 \pm 0,1$ <0,001 66,4	$0,60 \pm 0,01$ <0,002 85,7	$6,4 \pm 0,01$ <0,001 84,2

Жадвалдан кўриниб турибдики, аллоксанли диабетда каламушлар тана массаси 21,0 % га ингичка ичак, меъда ости бези ва жигар массалари эса мувофиқ равишда 33,6 % га, 14,3 % га ва 15,8 % га камайди. Яъни тана ва барча ҳазм органлар массасининг экспериментал диабетда жиддий камайиши кузатилади.

Гистологик структураси. Микроскопик текширувлар натижалари шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги каламушлар меъда ости бези экзокрин қисми без ацинуслари деярлик бир хил катталиқда, шакли асосан думалоқ, без эпителийлари бир қаторда жойлашган, ядрози базал қисмида, цитоплазмаси кенг ва эозинофил бўялган, ацинуслар бўшлиғи эозинофил бўялган оксилли модда билан тўлган. Эндокрин оролчалари нисбатан катта жойни эгаллаган, думалоқ шаклда, таркибида ҳужайралари кўп (1-расм), марказида β -ҳужайралар, четки қисмларида эса α -ҳужайралари ва бошқа ҳужайралар жой олган. Бу ҳужайраларнинг цитоплазмаси деярлик бир хил эозинофил бўялган, ядролари думалоқ ва гематоксилинли. Безнинг оралик тўқимаси кам ривожланган ва нозик бириктирувчи тўқимадан иборат. Қон томирлари тўлақонли, деворидаги эндотелий, силлиқ мушак ҳужайралари ва адвентициядаги бириктирувчи тўқима ҳужайралари меъёрий тузилишини сақлаб қолган.



1-расм. Назорат гуруҳидаги каламушларда меъда ости беzi экзокрин ва эндокрин қисмларининг структураси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.



2-расм. Экспериментал диабет гуруҳидаги каламушларда меъда ости беzi экзокрин ва эндокрин қисмларининг структураси. Бўёқ: Г-Э. X: 10x40.

Аллоксан юборилгандан кейин 10-кун ўтганда каламушлар меъда ости безининг ацинус хужайраларида интерстициал яллиғланиш инфильтрати нисбатан кўпаяди, айниқса қон томирлар атрофида бириктирувчи тўқиманинг ўсиши кузатилади. Бунда қон томирлар девори яллиғланиш инфильтрати ва склероз ҳисобига қалинлашган, атрофида оралик тўқимада ҳам шиш ва яллиғланиш инфильтрати сақланиб қолган. Без эндокрин

оролчалари олдинги даврга караганда анча ўлчамлари кичик, таркибида хужайралар сони кескин камайган ва асосан бир хил турдаги хужайралардан ташкил топган (2-расм). Экзокрин без ацинусларида тарқоқ ҳолдаги паренхиматоз оксилли дистрофия ривожланган, айрим ацинусларда эпителийсининг некробиози ҳам кузатилади.

Ҳазм ферментлари фаоллиги. Экспериментал диабетда углеводлар бошланғич гидролизида иштирок этувчи α -амилаза ва ёғларни ди- ва моноглицеридларгача парчаловчи триглицеридлипазаларнинг фаоллиги ҳам аниқланди (2-жадвал). 2-жадвалдан кўриниб турибдики, экспериментал диабетда α -амилазанинг фаоллиги 22,9% га камайди, триглицеридлипазанинг фаоллиги эса камайиш тенденциясини намоён этса ҳам, бу камайиш статистик жиҳатдан муқаррар даражада қайд этилмади.

Демак, қандли диабетда турли гидролитик ферментларнинг фаоллиги бир хил даражада ўзгармайди, углеводлари гидролизланиши камайса, липидлар гидролизланиши назорат даражасида сақланиб қолади.

2-жадвал

Экспериментал диабетда ҳайвонлар меъда ости безидаги гидролитик ферментлар фаоллиги ($M \pm m$; $n=6$)

Шундай қилиб, тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатмоқдаки,

Гуруҳлар	α -Амилаза	Триглицеридлипаза
Назорат %	$3,5 \pm 0,01$ 100,0	$23,7 \pm 1,8$ 100,0
Аллоксан диабет Р %	$2,7 \pm 0,01$ <0,001 77,1	$22,1 \pm 1,3$ >0,5 93,2

экспериментал қандли диабетда каламушлар тана ва ҳазм органлар массаси камайиб, меъда ости безида жиддий структуравий ва функционал ўзгаришлар рўй беради. Олинган натижалар қандли диабетда меъда ости бези эндокрин аппарати билан бир қаторда экзокрин функцияси ҳам издан чиқишини кўрсатмоқда. Натижаларимиз қандли диабет билан оғрийдиган касалларда турли стимулларга (озик овқати ва унинг гидролиз маҳсулотлари, холицистокинин панкреазимин) дуоденумга меъда ости бези ферментлар ажралишининг камайиши исботлайди. Адабиётларда биринчи типдаги қандли диабетга дучор бўлган касалларда 77 % да экзокрин функцияси ҳам издан чиққанлигини кўрсатади [4]. Меъда ости бези тўқимасининг атрофияси инсулин гормонининг трофик таъсири билан боғлиқ бўлиш мумкин. Меъда ости бези тўқимасининг фибрози ангиопатия ва невропатиянинг оқибати ҳам бўлиши мумкин. Бевосита инсулин билан боғлиқ бўлган ўзгаришлардан ташқари пара-амино-папур кислотасининг сийдикда ажралиши ёки нажаснинг лаборатория таҳлили (ёғларнинг экскрецияси, химотрипсин ва

эластаза концентрацияларининг камайиши қанд диабетда экзокрин функциясининг бузилишидан далолат беради. [5,6]

Шундай қилиб, экспериментал ўткир диабетда меъда ости бези массасининг камайиши, экзокрин ва эндокрин аппаратлар гистоструктурасининг бузилиши ва панкреатик ферментлар, масалан α -амилаза фаоллигининг камайиши кузатилади. Булар барчаси қанди диабетда панкреатит белгиларнинг ривожланишидан далолат беради ва қандли диабетни даволашда мазкур ўзгаришларни инобатга олиб комплекс ёндашувини талаб этади.

Фойдаланилган адабиётлар.

1. Штемберг Л.В., Францева А.П. Состояние проблемы патогенеза, этиологии и диагностических критериев сахарного диабета 1 типа. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9 (часть 1) – С. 98-102.
2. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. // Lancet. -2010. – V. 26. - P. 2215-2222.
3. Угелов А.М. Определение амилазной активности // Исследование пищеварительного аппарата у человека –Л.: Наука, -1969. - С 187-192.
4. Chey W.Y., Shaw H., Shuman C.R., External pancreatic secretion in diabetes mellitus.// Ann Intern Med. -1963.- V.59. -P. 812–821.
5. el-Newihi H., Dooley C.P., Saad C., Staples J. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. // Dig. Dis. Sci. -1988.-V.33. - P.705–710.
6. Hardit P.D., Krauss A., Bretz L. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. //Acta Diabetologica. – 2000. - V.37. - P.105–110.

РЕЗЮМЕ

В опытах на белых крысах было показано, что экспериментальный аллоксановый диабет приводит к уменьшению массы тела и пищеварительных органов крыс. При этом резко нарушается гистоструктура не только эндокринной, но и экзокринной части поджелудочной железы, а также заметно уменьшается активность α -амилазы поджелудочной железы на фоне постоянной активности липазы.

SUMMARY

In experiments on white rats it was shown that experimental alloxan diabetes leads to a decrease in body weight and digestive organs of rats. At the same time, the histostucture is disturbed not only in the endocrine, but also in the exocrine part of the pancreas. The activity of α -amylase of the pancreas also decreases markedly on the base the background of constant lipase activity.

**МАХАЛЛИЙ ХОМАШЁЛАР - ФЛАВАНОИДЛАРДАН ОЛИНГАН
ГИДРОФ ОБ АСОСЛИ ЯНГИ СУРТМА ДОРИ ВОСИТАСИНИНГ
ТЕРИ АЛЛЕРГИЯСИНИ ДАВОЛАШДАГИ САМАРАДОРЛИГИНИ
БАҲОЛАШ.**

**СУЯРОВ А.А., ХАТАМОВ Х.М., МУХТОРОВ Ш.М., ХАЛИЛОВ Р.М.,
ХАЖИБОЕВ Т.А., КАМИЛОВ Х.М., ФОЗИЛЖОНОВА М.Ш.,
АЛИМЖАНОВА Л.И.**

ЎЗР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти, ЎЗР ФА Ўсимликлар
моддалари кимёси институти, Тошкент вакцина ва зардоблар илмий
текшириш институти

Калит сўзлар: флаваноидлар йиғиндиси, гидрофоб асосли, контактли
аллергик дерматит, суртма, 2,4-динитрохлорбензол.

Мавзунинг долзарблиги. Цивилизациянинг шиддат билан ўсиши, атроф
муҳитнинг экологик ифлосланишига олиб келмоқда. Ҳозирги кунда ер шари
аҳолисининг ўртача 10%и аллергия касалликлар билан оғрийди. Ушбу
кўрсаткич қатор мамлакатларда турлича бўлиб, 1% дан 50% гачани ташкил
этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига қараганда
аллергия касалликларнинг ичида атопик дерматит билан оғриган беморлар
сони 20% ни ташкил қилиб, яқин йилларда ушбу кўрсаткични 40% гача
кўтарилиши башорат қилинмоқда [1,2].

Кейинги йилларда дунё олимларининг касалликларни даволашда
доривор ўсимликларга бўлган қизиқиши ортиб бормоқда [3,5]. Аллергияни
даволашда қўлланиладиган дориларнинг асосий қисми синтетик усулда
олинган бўлиб, республикамизга хориждан валюта ҳисобига олиб келинади.
Республикамизда эса табиий доривор ўсимликлар манбаси етарли
ҳисоблади.

Ҳозирги кунда ўсимлик флаваноидларидан тайёрланган дори
препаратлари тиббиётда кенг қўлланилиб келинмоқда. Ўсимликлар
таркибида флаваноидлар ўртача 0,5-5%, баъзан 20% гача учрайди.
Флаваноидларнинг яққол аллергияга қарши, ўсмага қарши, яллиғланишга
қарши, капилярларни мустаҳкамловчи, гепатопротектор, ўт ҳайдовчи, сийдик
ҳайдовчи ва бошқа таъсирлари аниқланган [4,6,7,9,10,11,12].

Маълумки, тери касалликларини даволашда суртма шаклидаги дори
воситалари кенг қўлланилиб келинади. Суртма дори воситалари аллергияга
қарши маҳаллий, тўғридан-тўғри ва самарали таъсир қилиши натижасида,
аллергик жараёни тезроқ бартараф қилиши туфайли, фойдаланишга жуда
қулай ҳисобланади [8]. Республикамизга суртма шаклидаги дори воситалари
ва уларни тайёрлашда қўлланиладиган қўшимча моддаларининг асоси ҳам
100% гача хориждан олиб келинади. Агарда суртма шаклидаги дори

воситалари ва уларни тайёрлашда қўлланиладиган қўшимча (ёрдамчи) моддалари маҳаллий хомашёлар асосида яратилса, мавжуд муаммолар бартараф этилади.

Тадқиқот мақсади. Маҳаллий хомашёлар – флавоноидлар йиғиндисидан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситасининг контактли аллергия дерматитга таъсирини тажрибада ўрганиш.

Материал ва усуллар. Маҳаллий шароитда ўсадиган уч бўлакли қорақиз ўтидан флавоноидлар йиғиндисини ажратиб олиш учун 70% ли спиртда 5 марта тиндириб, юқори даражадаги физиологик фаол моддалари ажратиб олинди. Майдаланган қорақиз ўти, гидромодул жараёнининг биринчи контактли босқичида 1:5 ва кейинги 4 тасида 1:2 нисбатда олиниб, хона ҳароратида тиндирилади. Концентратнинг липидсимон кераксиз моддалари бензин билан 3 марта ишлов бериб олиб ташланди. Тозаланган флавоноидлар йиғиндисининг сувли эритмасига бутанол эритмаси билан 4 марта ишлов берилди. Сўнг ўзида бутанол сақлаган экстракт бутанолдан тўлиқ олингунча концентрация қилинди. Экстракт таркибида флавоноидлар йиғиндиси хомашёга нисбатан 1,5%ни ташкил қилди.

Маҳаллий хомашёлардан гидрофоб хоссали ўсимлик мойи ва ҳайвон ёғидан ташкил топган суртма асоси ишлаб чиқилди. Маҳаллий хомашёлардан олинган флавоноидлар йиғиндиси асосида ўсимлик мойи ва ҳайвон ёғи иштирокида биотехнологик усулда олинган гидрофоб асосли янги суртма шаклидаги дори воситасининг 1% миқдорда олиш технологияси ишлаб чиқилди ва керакли миқдорда суртма тайёрланди.

Тадқиқотни ўтказиш учун ҳар бири 6 донадан бўлган 2 гуруҳ, жами 12 донга денгиз чўчкачалари олинди. П.М. Залкан ва Е.А. Иевлева (1963) усулида барча гуруҳдаги денгиз чўчкачалари елка соҳасида, тахминан 3х3 см юнги тозаланган майдон терисига 2,4-динитрохлорбензолнинг (ДНХБ) 5% ли спирт-ацетонли (2:1) эритмаси 0,1 мл миқдорида кунига бир мартадан 2 кун давомида томизилиб контактли аллергия дерматит (КАД) чақирилди. 3 чи кундан бошлаб ҳайвонларнинг аллергия дерматит чақирилган тери соҳасига суртма дори воситасини суртиш бошланди. Бунда 1- гуруҳдаги ҳайвонлар назорат гуруҳи сифатида олиниб, ушбу ҳайвонларга суртма суртилмади. 2- гуруҳдаги ҳайвонларнинг контактли аллергия дерматит чақирилган тери соҳасига 1%ли флавоноидлар йиғиндисидан олинган янги гидрофоб асосли суртма дори воситаси суртиб борилди. Суртма дори воситасини тажриба гуруҳидаги ҳайвонларга кунига 1 маҳалдан 11 кун давомида суртилди. Аллергенни (ДНХБ) охириги томизилган кунидан сўнг тери қопламанинг ўзгариши даволашнинг 1,3,5,7,9 ва 11-кунлари кузатиб борилди. Дерматит ривожланишининг оғирлик даражасини баҳолашда ҳайвонларнинг умумий ҳолати ва теридаги аллергия жараёнининг кечиши кузатиб борилди. Бунда визуал, теридаги аллергия яллиғланиш ва тери бурмаларининг ўлчамларини ўлчаш орқали олиб борилди. Дерматит чақирилган соҳадаги ҳарорат

электрон термометрда, тери бурмалари ўлчамлари эса микрометр ёрдамида ўлчанди. Теридаги аллергияк жараён қуйидагитча баҳоланди: аллергияк жараёнининг кечиш оғирлиги (яллиғланиш реакциясининг ривожланиши, даволанаётган ҳайвонлар терисидаги яллиғланиш реакциясининг генерализацияси ва кўрсаткичларни назорат гуруҳидаги ҳайвонлар билан солиштирилди), яллиғланиш реакциясининг интенсивлиги (шиш, гиперимия, тери инфильтрацияси, яра ҳосил бўлиши), яллиғланиш жараёнининг тугаши (атрофик чандиқларнинг шаклланиши), маҳаллий теридаги белгиларни ўрганиш яъни, ҳарорат ва тери бурмаларининг қалинлиги кузатиб борилди.

Маҳаллий теридаги яллиғланиш белгиларнинг оғирлик даражаси И.В. Кутузовнинг нисбий бирликлари (1996) баллар бўйича аниқланди.

0- Реакция йўқ.

1- 0,5- чегараланган қизил доғларнинг юзага чиқиши.

2- Бироз диффуз гиперимия.

3- Аниқ гиперимия ва шис.

4- Кескин қизариш ва сезиларли шис.

5- Геморрагик қобиқ ва катта яраларнинг ҳосил бўлиши.

Тажрибамиздаги гуруҳлар орасидаги ишончилиликни аниқлаш учун статистик усуллардан фойдаланилди.

Натижа ва муҳокамалар. Кузатувимизнинг 1-куни 1-гуруҳдаги (назорат гуруҳи) ҳайвонлар терисида бир-биридан чегараланган қизил доғлар, баъзиларида бироз диффуз гиперимия кузатилди ва ўртача $0,6 \pm 0,1$ баллга тенг бўлди. 3-кунга келиб терида кескин гиперимия, шис, ва геморрагик қобиқлар аниқланиб, ўртача $4,6 \pm 0,2$ баллни ташкил қилди. 5-кунга келиб терида кескин қизариш, шис, катта яралар кузатилди ва ушбу кўрсаткичлар ўртача $4,3 \pm 0,3$ баллни ташкил қилди. 7, 9 ва 11-кунларда юқоридаги ўзгаришлар сақланиб қолди ва хос равишда $4,4 \pm 0,4$ $4 \pm 0,4$ ва $4,0 \pm 0,4$ балларга тенг бўлди. Ушбу гуруҳнинг умумий бали 21,9 ни ташкил қилди (1-жадвал).

2-гуруҳдаги яъни, флаваноидлар йиғиндиси асосидаги суртма дори воситаси суртилган ҳайвонларнинг терисида ҳам биринчи куни бир-биридан чегараланган қизил доғлар ва бироз диффуз гиперимия кузатилиб, ўртача $0,6 \pm 0,1$ балл билан баҳоланди. 3-кунга келиб, аниқ гиперимия, шис, геморрагик қобиқлар ҳосил бўлди ва ўртача $4,2 \pm 0,3$ балл берилди. 5-куни ҳайвонлар терисида кескин қизариш, шис, геморрагик қобиқ пайдо бўлди ва ўртача $4,6 \pm 0,3$ балл билан баҳоланди. Тажрибанинг 7-кунига келиб, кескин қизариш қолди, шис бироз пасайди, геморрагик қобиқ тушди ва ўртача балл $4,0 \pm 0,2$ га тенг бўлди. 9-кунга келиб теридаги қизаришлар ва шислар камайди ва назорат гуруҳининг ушбу кундаги кўрсаткичларига нисбатан ўртача балл $2,9 \pm 0,2$ гача ишончли ($p < 0,05$) камайди. Тажрибанинг 11-кунига келиб ҳайвонлар терисида ажралган кичик қизил доғлар ва қизаришлар кузатилиб, назорат гуруҳининг ушбу кундаги балл кўрсаткичларига нисбатан

ишончли ($p < 0,001$) $1,9 \pm 0,2$ баллгача камайиб, ушбу гуруҳда умумий балл 18,2 га тенг бўлди.

1-жадвал

Флаваноидлар йиғиндиси асосидаги суртма дори воситасини контактли аллергия дерматит чақирилган ҳайвонлар терисидаги ўзгаришларга таъсири.

Гуруҳ-лар ($M \pm m$; $n=6$)	Теридаги жараёнларнинг оғирлик даражаси балларда, кунлар бўйича						Бал-лар йиғин - диси
	1	3	5	7	9	11	
1-гуруҳ	$0,6 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,4$	$4 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,4$	21,9
2-гуруҳ	$0,6 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$ $p < 0,05$	$1,9 \pm 0,2$ $p < 0,01$	18,2

$p <$ - назорат гуруҳига нисбатан

Тажриба давомида аллергия дерматит кечишининг яна бир кўрсаткичи, ҳайвонларнинг тери бурмалари ўлчамлари ўлчаниб борилди (2-жадвал).

1- гуруҳ (назорат гуруҳи) ҳайвонларни тажриба бошлашдан олдинги тери бурмаси ўлчамларининг ўртача кўрсаткичи $0,27 \pm 0,02$ см.га тенг эканлиги аниқланди. Тажрибанинг 1- куни ўзгаришсиз ($0,21 \pm 0,01$ см), 3-кундан 7- кунгача қалинлашиб борди (3-кун $2,36 \pm 0,1$ см; 5-кун $2,9 \pm 0,16$ см; 5-кун $3,0 \pm 0,2$ см). Фақатгина 9-кундан камая бошлади (10-кун $2,3 \pm 0,1$ см; 13-кун $1,6 \pm 0,1$ см).

2- гуруҳ ҳайвонларда тажриба бошлашдан олдинги ўртача кўрсаткичи $0,23 \pm 0,02$ см, тажрибанинг 1-кундан 5-кунгача қалинлашиб борганлигини (1-кун $0,46 \pm 0,02$ см; 3-кун $1,41 \pm 0,03$ см; 5-кун $2,8 \pm 0,1$ см), 7-кундан назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда ишончли камайиб борганлиги кузатилди (7-куни $1,9 \pm 0,1$ см; 9-куни $1,3 \pm 0,1$ см; 11-куни $0,97 \pm 0,1$ см).

2-жадвал

Гуруҳ-лар	Тери бурмалари калинлиги, см/тадқиқот кунлари						
	Тажриба бошлаш- дан олдин	1-кун	3-кун	5-кун	7-кун	9-кун	11-кун

1- гурух	0,27±0,0 2	0,43±0,0 1	2,36±0,1	2,9±0,1 6	3,0±0,2	2,3±0,1	1,6±0,1
2- гурух	0,23±0,0 2	0,46±0,0 2	1,41±0,0 3	2,8±0,1	1,9±0,1 *	1,3±0,1 *	0,97±0, 1*

*p<0,001 назорат гуруҳига нисбатан

Кўриниб турибдики, 1- гуруҳдаги (назорат гуруҳи) ҳайвонлар терисиди 1- кунни енгил КАД белгилари кузатилиб, 3-кунга келиб кескин ривожланиб кетди. 5- кунга келиб қисман пасайган бўлсада, аммо ушбу кўрсаткич тажриба охиригача деярли ўзгармади. 2-гуруҳдаги яъни, флавоноидлар йиғиндисидан олинган янги гидрофоб асосли сурма билан даволанган ҳайвонларда тажрибанинг дастлабки кунни енгил аллергия дерматит белгилари кузатилган бўлса, 3- ва 5- кунларига келиб жараён кескин тус олганини, 7- кунни биров пасайганини ва 9- кундан назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли камайиб борганлигини кузатилди. Тери бурмаларини кузатганимизда эса, даволашнинг 1- кунидан бошлаб иккала гуруҳларда тери бурмаларининг 5- кунгача катталашиб борганлигини, 7- кундан бошлаб эса, флавоноидлар йиғиндиси асосидаги суртма дори воситаси қўлланилган ҳайвонларда тери бурмаларининг ўлчамлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайиб борганлиги кузатилди.

Шундай қилиб, маҳаллий хомашёлар – флавоноидлар йиғиндисидан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситаси тажрибада чақирилган контактли аллергия дерматитдаги яллиғланиш жараёнига самарадор таъсир қилиши намоён бўлди.

Хулосалар.

1. Маҳаллий хомашёлар – флавоноидлар йиғиндисидан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситаси контактли аллергия дерматитли ҳайвонлар терисидидаги яллиғланиш белгиларига самарадор таъсир қилди.
2. Флавоноидлар йиғиндисидан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситаси контактли аллергия дерматит чақирилган ҳайвонлар терисидидаги бурмалар ўлчамларини ишончли камайтирди.

Адабиётлар.

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2016. -№4. -С.59-69.
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза. Пульмонология. -2015. №25 (1). –С.68-76.

3. Бондакова М.В. Разработка рецептуры и технологии производства косметических изделий с использованием экстракта винограда. Дисс... канд. тех. наук -Москва. -2014. 171 с.
4. Высочина Г.И., Кукушкина Т.А., Карнаухова Н.А., Селютина И.Ю. Флаванойды дикорастущих и интрадуцированных растений некоторых видов рода *Htdysarum* L. Химия в интересах устойчивого развития. - 2011. №.19. -С. 365-371.
5. Гапоненко В.П., Левашова О.Л. Фитохимическое изучение фенольных соединений багульника. Scientific Journal «ScienceRise» -2015. №11/4(16). -С.114-19.
6. Корожан Н.В. Фармакогностическое обоснование применения нового источника череды травы и комбинированного средства на ее основе. диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. -Витебск. -2016. 174 с.
7. Корожан Н.В. Антианафилактическая активность настоев травы видов череды и противоаллергического сбора // Вестник фармации. -2015.-№ 3. -С. 57-61.
8. Савченко Л.Н., Маринина Т.Ф., Саушкина А.С. Разработка состава и технологии стоматологической мази с экстрактом шалфея густым. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. -2014. том16. №1(3). -С.817-820.
9. Suyarov A.A., Japarov A.K., Begmanov S.A., Komarin A.S., Nigmatova L.M. Comparative estimation of the amount of flavonoids, chosen from *Bidens tripartitae* and *zirtec* on skin allergic reaction and contents of histamine by experiment //European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. 12th International scientific conference 02nd October 2016. - Vienna, - Austria. - P. 69-75.
- 10.Suomela J.P., Ahotupa M., Yang B. et al. //J. Agric. Food Chem. -2006.- Vol.54 (19). -P.7364-7369.
- 11.Inoue T., Sugimoto Y. Antiallergic effect of flavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. // Biol. Pharm. Bull. - 2002. -Vol. 25(2). -P. 256-259.
- 12.Kawai M, Hirano T. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. // Allergol Int. – 2007. Vol.56(2). -P. 113-123.

ХУЛОСА

Махаллий хомашёлар - флаванойдлардан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситасининг тери аллергиясини даволашдаги самарадорлигини баҳолаш.

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Мухторов Ш.М., Халилов Р.М., Хажибоев Т.А., Камилов Х.М., Фозилжонова М.Ш., Алимжанова Л.И.

ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти, ЎзР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси институти, Тошкент вакцина ва зардоблар илмий текшириш институти

Ушбу тадқиқотда маҳаллий хомашёлар – флаваноидлар йиғиндисидан олинган гидрофоб асосли янги суртма дори воситасининг тажрибада 2,4-динитрохлорбензол ёрдамида контактли аллергияк дерматит чақирилган тажриба ҳайвонларда даволаш самарадорлигини ўрганилди. Тадқиқот натижаларида флаваноидлар йиғиндисидан асосидаги суртма дори воситаси қўлланилган ҳайвонларда визуал кузатилганда теридаги яллиғланиш жараёни ва тери бурмаларининг ўлчамлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайиб, самарадор таъсир қилганлиги аниқланди.

РЕЗЮМЕ

Оценка эффективности мази, выделенной из нового флавоноидного средства местного сырья и гидрофобной основы в лечении кожной аллергии.

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Мухтаров Ш.М., Халилов Р.М., Хажибоев Т.А., Камиллов Х.М., Фозилжонова М.Ш., Алимжонова Л.И.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, Институт химии растительных веществ АН РУз, Ташкентский институт вакцин и сывороток

В данном исследовании изучались результаты эффективности лечения с мазью, выделенной из нового флавоноидного средства из местного сырья и гидрофобной основы в эксперименте на животных с контактным аллергическим дерматитом, вызванным 2,4-динитрохлорбензолом. Результаты исследования показали, что мазевое лекарственное средство на основе суммы флавоноидов эффективно действовало и достоверно уменьшало воспалительный процесс кожи при визуальном наблюдении и размеры кожной складки по сравнению с контрольной группой.

SUMMARY

Estimation of efficiency of the ointment allocated from new flavonoids of means from local raw materials and a waterproof basis in treatment of a skin allergy.

Suyarov A.A., Khatamov H.M., Muhtarov Sh.M., Halilov R. M, Hajiboev T.A. Kamilov H.M., Foziljanova M. Sh., Alimjanova L.I.

Institute of immunology and human genomic AS RUz, Institute of chemistry of plant substanses AS RUz, Tashkent institute of vaccine and serum

In the given research results of efficiency of treatment with the ointment allocated from new flavonoids of means from local of raw materials and a waterproof basis in experiment on animals with contact allergic dermatitis, caused 2,4-dinitrochlorbenzol were studied. Results of research have shown that ointment the drug at the basis of the volume of flavonoids are effectively operated and

authentically reduced inflammatory process of a skin at visual supervision and the sizes of a skin fold in comparison with control group.

УДК : 616-348-066:615.370

МЕТОДИКА ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕЦИПИТИРУЮЩИХ СЫВОРОТОК ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИДОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ КРОВИ

ЧОРИЕВ Б.А., БАХРИЕВ И.И., АХМЕДОВ Т.Ж.

Ташкентская медицинская Академия, Ташкент.

Аннотация. Проведена иммунизация кроликов для получения гетероиммунных преципитирующих сывороток. В качестве антигена для иммунизации кроликов использованы: смесь сыворотки крови человека, рогатого скота, птицы, лошади и 10% раствор формалина в соотношении 1:1, в объеме 1 мл/кг веса кролика, обеспечивающий высокий специфический иммунный ответ у 90% животных. Полученные гетероиммунные преципитирующие сыворотки являются строго специфичными и высокочувствительными, обеспечивающие их применение в судебно-медицинской практике.

Ключевые слова: иммунизация, схемы иммунизации, антигены, титр антител, преципитирующие сыворотки.

Аннотация. Гетероиммун преципитацияловчи зардоблар олиш учун куёнлар эмланди. Куёнларни эмлаш мақсадида антиген сифатида: одам қони, шохли ҳайвон, қуш, от қони зардоблари ва уларнинг 10% формалиннинг 1:1 нисбатдаги аралашмаси, қуён вазнига 1 мл/кг миқдорда қўлланилди. 90% ҳайвонлардан юқори титрли ва специфик иммун зардоблар олинди. Олинган гетероиммун преципитацияловчи зардоблар юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлиб, суд тиббиёти амалиётида қўлланилиши мумкин.

Калит сўзлар: иммунизация, иммунизация схемаси, антигенлар, антитаналар титри, преципитацияловчи зардоблар.

Annotation. Immunization of rabbits for receiving of heteroimmune precipitating serum is carried out. A mixture of blood serum of the man, horned cattle, birds, horses and 10 % of formalin solution in ratio 1:1 in volume of 1 ml/kg weight of the rabbit which provides a high specific immune response in 90 % of animals are used as an antigen for immunization of rabbits. Received heteroimmune precipitating serum is strictly specific and high-sensitive, which provides the application in forensic medical practice.

Key words: immunization, schemes of immunization, antigens, antibody titer, precipitating serum.

Введение. Большинство иммунологических методов исследования предусматривают применение иммунных сывороток, получаемых из крови животных, иммунизированных различными антигенами, при этом их активность существенно влияет на результаты исследования. Для получения сывороток необходимо подобрать рациональную схему иммунизации животных. Под этим подразумевают, прежде всего, такие факторы, как физико-химическое состояние антигена, дозы, способы, интервалы и кратность введения антигена, общую продолжительность цикла иммунизации, применение адъювантов и иммуномодуляторов. Общеизвестна зависимость антителообразования от дозы антигена вводимого животному. В малых дозах антиген обычно даёт недостаточное иммунозащитное раздражение, а в слишком больших - вызывает, так называемое, иммунизаторное утомление, приводящее к снижению титров антител. При введении больших доз антигена образуются антитела с низким аффинитетом, и их синтез продолжается в течение длительного периода времени. Уменьшая дозу, можно подобрать такую, которая будет индуцировать образование высокоаффинных антител (1, 2, 5).

Результаты изучения зависимости антителообразования от кратности введения антигена свидетельствуют о совершенно очевидном преимуществе многократной иммунизации перед однократной. Интервалы между инъекциями иммуногена выбираются эмпирическим путем, причём результаты опытов, обычно могут быть использованы, только применительно к данному конкретному препарату (3, 4, 6, 7).

Как отмечают Hurn B.A.L. и Chantler S.M. (1980), результаты изучения зависимости антителообразования от кратности введения антигена свидетельствуют об очевидном преимуществе многократной иммунизации перед однократной схемой. Интервалы между введениями антигена выбирают эмпирическим путем, причём, результаты опытов, обычно могут быть использованы, только применительно к данному конкретному антигену. Прослеживается зависимость между способом введения антигена и уровнем антител в сыворотке крови животных. Основными причинами различия эффективности являются скорость, с которой антиген распространяется от места инъекции и вероятность его прохождения через лимфатические узлы, и другие органы иммунной системы.

По мнению Т.Чарда (1981), одна и та же конечная цель может быть достигнута различными путями, но в любом случае, схема иммунизации, предлагаемая для производства, должна соответствовать определенным требованиям.

Главное требование - возможность получения сывороток с достаточно высоким титром специфических антител за сравнительно короткий промежуток времени при минимальном расходе антигенного и другого материала.

Целью исследований было получение специфических иммунных преципитирующих сывороток высокого титра для установления видовой принадлежности крови при исследовании вещественных доказательств биологического происхождения в судебно-медицинской практике.

Материал и методы исследования. В опытах использованы 48 кроликов обоего пола породы Шиншилла и Великан, массой 3-3,5 кг. Животные содержались в стандартных условиях в соответствии с требованиями методического пособия «Правила и методы работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях». В качестве подстила использовались опилки из хвойных пород деревьев. Комбикорм и сочные корма для животных давались в клетки. Данные о составе и качестве корма хранятся в документации лаборатории. Животным давалась очищенная вода. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды (20-22°C и относительной влажности воздуха 50-70%). В помещениях для содержания животных поддерживался 12-14 часовой цикл освещения. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно. Никаких существенных отклонений этих параметров в период акклиматизации и в ходе эксперимента не произошло. Клинический осмотр каждого животного проводили ежедневно. Выполняли тщательный осмотр животного в клетке содержания. Фиксировали общее состояние животных: особенность поведения, интенсивность, характер двигательной активности, наличие и характер судорог; координацию движений, тонус скелетных мышц; частоту, глубину дыхательных движений; состояние волосяного, кожного покрова; количество и консистенцию фекальных масс. В качестве антигена для иммунизации кроликов использованы смесь сыворотки крови человека (1-я группа), рогатого скота (2-я группа), птицы (3-я группа), лошади (4-я группа) и 10% раствор формалина в соотношении 1:1, которая сохранялась в холодильнике при температуре 4-6°C в течении 72 часов. В качестве контроля к каждой группе иммунизация кроликов по 2 штуки (всего 8 шт.) производилась сыворотками соответствующих видов и 0,9% физиологического раствора (5-я группа).

Иммунизация кроликов проводилась по схеме предложенной Л.И.Ломовицкой (1977) в модификации Д.Д.Джалалова и Р.А.Хасанова (1997). Антиген вводится в краевую вену уха кролика троекратно, интервалом 1 день в объеме 1 мл/кг веса кролика. Проба крови у иммунизированных животных берётся на 4-й, 7-й и 9-й день после последней инъекции. При наличии преципитинов в сыворотке кроликов титром 1:5000 и 1:10000 производится забор крови пункцией полости сердца и кровопусканием. После иммунизации, если титр преципитирующих сывороток не достигал рабочего титра, то проводилась реиммунизация через две недели после последней иммунизации, однократным введением антигена.

Отбор крови и получение сыворотки. Забор крови осуществлялся из краевой вены уха кролика (перед процедурой взятия крови ухо обрабатывали спиртом). Кровь ставили в термостат при температуры 37°C на 1 ч. (для отделения сыворотки). После проводили отбор сыворотки путем центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут. При необходимости время центрифугирования увеличивали. Сыворотки хранили при -20°C в смеси 3% борной кислоты в соотношении 3 мг/1 мл.

Результаты исследования и обсуждение. Введение смеси сыворотки крови человека, а также животных и 10% раствора формалина в соотношении 1:1 в объеме 1 мл/кг веса кролика приводила к иммунному ответу лишь у 70% иммунизируемых животных после первичной иммунизации, а при введении сыворотки крови птицы процент животных с иммунным ответом достигал 75-78. После реиммунизации положительный результат был достигнут соответственно в 90% и 95%. При этом длительность иммунизации составляла 22 дня, титр полученных иммунных преципитирующих сывороток достигал 1:10000, смертельных случаев у кроликов не наблюдалось.

При такой схеме иммунизации были получены кроличьи гипериммунные сыворотки преципитирующие белок человека, рогатого скота, птицы и лошади с высокой специфической активностью в иммунологических реакциях. При этом иммуностимулирующий эффект при отсутствии токсического воздействия на животное, без возникновения адьювантной болезни, достигался у 90-95% кроликов.

После первого введения антигенов внешний вид животных из опытных групп ничем не отличался от внешнего вида животных из контрольной группы. После второго введения было замечено небольшое снижение аппетита и подвижности животных. После третьего введения антигенов на месте инъекции, у некоторых животных, отмечали появление гиперемии, учащение сердцебиения.

После реиммунизации поведение опытных животных сохранялось таким же вялым по сравнению с контрольными животными, но серьезных изменений в поведении и внешнем виде не наблюдалось.

После забора крови приступают к определению титра и специфичности полученных сывороток. Преципитирующая сыворотка считается годной для судебно-медицинских исследований, если она имеет титр 1:10000, т. е. когда при добавлении ее к гомологичной нормальной сыворотке, разведенной в 10000 раз, осадок выпадает в пределах 10 минут и она не дает осадков нормальными изосыворотками других видов, разведенными в 1000 раз в пределах одного часа.

Таблица 1.

**Титр и время преципитации гетероиммунных преципитирующих
сывороток**

Группы	Титр/время преципитации		Контрольная группа		Специфичность
1-я: антиген человека (10 шт.)	1:100 (10)	+40 сек.	1:100	+3 мин.	Отсутствие осадков к одному часу с разведенными в 1000 раз нормальными сыворотками крови рогатого скота, лошади, птицы
	1:1000 (10)	+1 мин.	1:1000	+6-8 мин.	
	1:5000 (9)	+3 мин.	1:5000	+10-15 мин.	
	1:10000 (7)	+6-8 мин.	1:10000	-	
2-я: антиген рогатого скота (10 шт.)	1:100	+20 сек.	1:100	+2 мин.	Отсутствие осадков к одному часу с разведенными в 1000 раз нормальными сыворотками крови человека, лошади, птицы
	1:1000	+50 сек.	1:1000	+5-6 мин.	
	1:5000 (9)	+2 мин.	1:5000	+15-20 мин.	
	1:10000(8)	+4-6 мин.	1:10000	-	
3-я: антиген птицы (10 шт.)	1:100	+10-12 сек.	1:100	+1 мин.	Отсутствие осадков к одному часу с разведенными в 1000 раз нормальными сыворотками крови человека, рогатого скота, лошади
	1:1000	+40 сек.	1:1000	+4-6 мин.	
	1:5000 (10)	+1 мин.	1:5000	+10-12 мин.	
	1:10000 (9)	+3-5 мин.	1:10000	-	
4-я: антиген лошади (10 шт.)	1:100 ()	+30 сек.	1:100	+2 мин.	Отсутствие осадков к одному часу с разведенными в 1000 раз нормальными сыворотками
	1:1000	55 сек.	1:1000	+4-6 мин.	
	1:5000 (9)	+2 мин.	1:5000	+12-15 мин.	
	1:10000 (8)	+4-6 мин.	1:10000	-	

					крови человека, рогатого скота, птицы
--	--	--	--	--	---

Из таблицы видно, что титр антител в первой группе в 9 случаях соответствовал 1:5000 и в 7 случаях 1:10000. Во второй группе в 9 случаях соответствовал 1:5000 и в 8 случаях 1:10000, в третьей группе в 10 случаях соответствовал 1:5000 и в 9 случаях 1:10000, в четвертой группе в 9 случаях соответствовал 1:5000 и в 8 случаях 1:10000.

Установлено, что все полученные преципитирующие сыворотки были специфичными, т.е. в разведении 1:1000 в течение 1-го часа реакции преципитации, кроме соответствующего вида, с другими антигенами не происходило.

Благодаря применению иммуностимулирующего действия 10% формалина значительно сокращены длительность процесса иммунизации (22 дня) и получение высокоспецифической сыворотки, при этом повышен выход целевого продукта за счет увеличения антителообразования у животных с одновременным уменьшением трудозатрат. Также нужно отметить, что однократной реиммунизацией удалось увеличить процент положительных результатов в 90-95% случаях.

Выводы. Таким образом, по результатам исследования разработаны эффективные схемы иммунизации для получения гетероиммунных сывороток, основанные на оптимальной комбинации белковых антигенов в комплексе с 10% раствором формалина, обеспечивающим высокий иммунный ответ у 90-95% животных, значительное сокращение сроков иммунизации, материальных и трудозатрат.

Полученные гетероиммунные сыворотки являются высокоспецифическими и считаются пригодными для применения в судебно-медицинской практике.

Литература:

1. Алиева Е.В., Тюменцева И.С., Афанасьев Е.Н. и др. Опыт получения иммунных сывороток для производства диагностических препаратов //Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» - 2008. - №1. - С. 10-13.
2. Младзиевская Ю.А., Решетова Г.Н. Диагностические сыворотки фемидасера – иммунобиологические препараты для комплексного анализа микрообъектов судебно-биологической экспертизы. Медицина экстремальных ситуаций. 2012. - №4. - С. 98-102.
3. Сидиров В.Л., Ягмуров О.Д. Опыт использования иммуноферментного анализа при установлении видовой принадлежности крови на вещественных доказательствах. Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова. 2013. Том XX. №3. – С. 61-62.

4. Чард Т. Радиоиммунологические методы. – М.: Мир, 1981. – 246 с.
5. Hurn B.A.L., Chantler S.M. Production of reagent antibodies //Methods in Enzymology. – 1980. – Vol. 70, N 5. – P. 104-142.
6. Ozherelkov S.V., Kozhevnikova T.N., Narovlyansky A.N., Pronin A.V., Sanin A.V. Polyprenyl phosphate augments biologic activity of vaccines against tickborne encephalitis and rabies in experimental mice. In: Abstracts of The international Human and Animal Viral Vaccination Conference. Edinburgh, UK.– 14-16 July 2003; 9.
7. The gel test: a new way to detect red cell antigen-antibody reactions. Y. Lapiere et al. //Transfusion. 1990. – Vol. 30. – P. 109-113.

УДК: 616-248: 616.379-088.64:612.015-07

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Махпиева Г.К.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Педиатрии МЗ РУз, город Ташкент, Узбекистан.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, ожирение, дети

Актуальность. В последние годы внимание ученых всего мира все больше привлекает проблема сочетанности патологий, являющаяся одной из самых сложных проблем, с которой сталкиваются врачи. В настоящее время остаётся актуальной проблема терапии метаболического синдрома (МС), в частности ожирения у детей с бронхиальной астмой [1]. Среди подрастающего поколения на протяжении последних 10-15 лет в определённой мере разработаны диетические и физические мероприятия [2]. Однако выше перечисленные подходы у большей части детей и подростков зачастую малоэффективны. Прежде всего, мероприятия, направленные на изменение образа, стереотипов питания и поведения требуют серьёзной модификации менталитета больного, особенно ребенка [3,4].

Проблема медикаментозной коррекции метаболических синдромов у детей при бронхиальной астме (БА) не разработана. Хорошо известно, что прогрессирование избытка веса в детском и подростковом возрасте при сочетанных патологиях сопровождается значительными метаболическими нарушениями, которые могут стать «пусковым» звеном в развитии МС [4,5].

Учитывая имеющиеся данные о роли инсулинорезистентности в механизмах формирования и развития МС, перспектив для фармакотерапии является группа препаратов, улучшающих чувствительность тканей к

инсулину, к которым относятся препараты группы метформина [6]. Метформин и его аналоги (сиофор) широко применяются в терапии взрослых пациентов. Использован в педиатрической практике появились лишь в последние 3-4 года. Однако исследования о применении метформина у детей являются единичными, не учитывают различных форм ожирения, его стадии, длительности проводимого лечения и побочные действия [7,8].

Кроме того, необходимы дальнейшие комплексные исследования, направленные на изучение клинических особенностей, гормонального обеспечения патологических процессов у больных детей бронхиальной астмой на фоне метаболического синдрома.

Таким образом, изучения взаимосвязи бронхиальной астмы и компонентов метаболического синдрома является очень важной для научной и практической медицины, поскольку изучение этого вопроса может способствовать механизмов формирования БА и разработке патогенетически обоснованной терапии. Это особенно актуально по отношению к широко значимым заболеваниям и состояниям, к которым относятся и бронхиальная астма и МС.

Цель работы. Оценить эффективность комплексного лечения бронхиальной астмы у детей с метаболическим синдромом.

Материалы и методы исследования. Критерием отбора детей и подростков в основную группу являлось наличие БА с МС. Отбор в группу сравнения осуществлялся по критерию нормальной массы тела с БА. Обследовано 53 детей БА с МС, средний возраст – $10,44 \pm 0,2$ г. Группа сравнения состояла из 46 детей в возрасте от 6 до 14 лет (в среднем $(10,44 \pm 0,2)$ г) нормальной массой тела. Оценивался углеводный обмен (уровень глюкозы крови натощак, по показаниям тест толерантности к углеводам), липидный обмен (уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови).

Критериями исключения были врождённая эндокринная патология, вторичная артериальная гипертензия (АГ), длительная гормональная терапия (более 1 месяца) сахарного диабета первого типа, а также возраст детей до 3 лет. В нашей работе для оценки эффективности применения метформина в комплексном лечении метаболического синдрома у детей и подростков при БА сравнивались антропометрические, инструментальные и метаболические показатели. Обследовано 53 детей БА с МС, средний возраст – $10,44 \pm 0,2$ г. На момент включения в исследование среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $26,79 \pm 3,94$, ОТ/ОБ – $0,9 \pm 0,01$. Группа сравнения состояла из 46 детей в возрасте от 6 до 14 лет (в среднем $(10,44 \pm 0,2)$ г) нормальной массой тела. Первая группа больных находилась на стандартной терапии (в виде сочетания редуцированной по калориям диеты с адекватными физическими нагрузками), вторая – помимо базисной терапии получала

метформин. Базисная терапия включала: применение противовоспалительной терапии, муколитики, ингаляционные и системные кортикостероиды (Беклазон-эко 100 мкг), специфическая иммунотерапия, ингаляционные симпатомиметики (Салбутамол), метилксантины пероральные (теофил 100 мг, эуфиллин 0,2%), увлажненный кислород, антигистаминные препараты, дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки.

В результате проведенного лечения в первой и второй группе через 3-6 месяцев зарегистрировано увеличение средних значений роста, но без достоверных различий ($p>0,05$). Статистически значимых изменений средних значений роста не зарегистрировано и между подгруппами с БА и МС как на фоне стандартного лечения, так и на фоне лечения с метформином.

При изучении показателей ОФВ1 и МОС25% в группе БА и показатели МОС25%, МОС50%, МОС75% в группе с сочетанной патологией достоверно ниже чем соответствующие показатели ФВД пациентов с МС.

У больных в период обострения выявлены умеренно выраженные нарушения ФВД по обструктивному типу, выражающиеся, прежде всего, в снижении показателей ОФВ1, МОС25%, МОС50%, МОС75% и индекса Тиффно. На фоне проводимой терапии положительные сдвиги были зарегистрированы у всех обследованных, однако у больных БА с ожирением чаще, чем в группе с нормальной массой тела, не происходило полной нормализации показателей ФВД, в большей степени ЖЕЛ и ФЖЕЛ ($p>0,05$).

Избыточная масса тела обуславливает изменение механических свойств легких, ограничивая дыхательную экскурсию и, соответственно снижая показатель ЖЕЛ. А воспалительный процесс в дыхательных путях при БА вызывает нарушение проходимости дыхательных путей, выражающееся в снижении скоростных показателей ОФВ1. Выявленные различия между группами свидетельствуют, на наш взгляд, о значительной роли МС в формировании характера клинического течения БА, БА в сочетании с МС оказывает более выраженное негативное влияние на показатели ФВД, нежели отдельно БА.

До начала терапии у 28 пациента (70%) выявлена гипергликемия натощак (у 40 детей определялся ИР). Для диагностики ИР пациентам рассчитывался НОМА-R, определяемый по индексу глюкоза натощак/инсулин натощак. ИР выявлена у 30 детей (75%). Исходно повышенный уровень инсулина натощак определялся у 24 детей (60%), а через 2 часа после нагрузки – у 28 детей (70%).

Через 12 месяца терапии метформином выявлено достоверное снижение уровня глюкозы натощак с $6,2\pm0,15$ ммоль/л до $5,4\pm0,1$ ммоль/л ($p<0,001$). У детей этой группы исходные уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, также постпрондиального были выше нормы ($N<12,5$ мкМЕ/мл) и составили, в среднем, $18,7\pm6,98$ мкМЕ/мл и $35,1\pm1,083$ мкМЕ/мл соответственно. На фоне 12 месячной терапии метформином отмечалась

тенденция к снижению концентрации ИРИ натощак в среднем до $13,1 \pm 9,12$ мкМЕ/мл и его постпрандиального уровня, в среднем, до $31,62 \pm 7,13$ мкМЕ/мл. НОМА-R индекс, характеризующий уровень ИР, значимо не изменился.

При анализе у 48 детей (80%) на фоне метформина зафиксировано снижение уровня, как глюкозы натощак, так и постпрандиальной глюкозы, причем у 42 детей (70%) среди всех больных с исходно диагностированной гипергликемией натощак удалось достичь целевых значений уровня глюкозы натощак. Снижение уровня инсулина натощак обнаружено у 30 больных (50%), а через 2 часа после нагрузки – у 36 пациентов (60%). Снижение НОМА-R произошло у 16,2 (27%) больных.

Таким образом, у 70% детей терапия метформином привела к восстановлению целевого уровня глюкозы натощак (глюкоза в плазме крови натощак $< 6,1$ ммоль/л).

На фоне 12 месячного лечения метформином у 41 детей (68%) больных с исходно повышенным уровнем произошло достоверное снижение уровня IL-1 β , IL-4, IL-8 и ФНО α . Во II группе, спустя 12 месяцев, иммунологический статус наблюдаемых детей, характеризовался достоверным снижением показателей ИЛ-1 β -200 ± 25 и $120,4 \pm 23$ соответственно по отношению к показателю I группы через 12 месяцев 286 ± 21 и 200 ± 22 соответственно, т.е. практически приблизились к контрольным значениям. Наблюдалась положительная достоверная динамика со стороны ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α показателей по сравнению с детьми I группы (P от $< 0,01$ до $< 0,001$), однако оставалось выше контрольной величины.

Одним из важнейших нарушений, факторов риска развития МС является характерное нарушение липидного обмена. С этой целью нами оценивались следующие показатели липидотранспортной системы: средняя концентрация общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП; изучалась динамика выше названных показателей и частота их отклонений в зависимости от срока и метода лечения.

Полученные данные показали достоверное снижение уровня ЛПВП в группе детей БА с МС. Повышение уровня ОХС отмечено у 15 детей (75%), ЛПНП – у 17 (80%), а ТГ – у 13 детей (60%) данной группы. Снижение содержания ЛПВП обнаружено у 6 детей (40%).

Через 12 месяцев терапии метформином было выявлено достоверное снижение уровня ОХС с $6,1 \pm 0,28$ ммоль/л до $5,3 \pm 0,22$ ммоль/л ($p < 0,001$). через 6 месяцев эти показатели с $5,3 \pm 0,22$ ммоль/л снизились до $4,2 \pm 0,22$ ммоль/л. Уровень ЛПНП до лечения составлял в среднем $2,8 \pm 0,8$ ммоль/л, а через 3 месяцев составил $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л, а через 6 месяцев $2,4 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень ТГ также достоверно снижался с $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л, через 6 месяцев отмечалось достоверное снижение показателей $1,1 \pm 0,5$ ммоль/л.

На фоне проведенного лечения у 16 детей (80%) снижался уровень ТГ, и у 3 детей (20%) удалось достичь целевого уровня.

Результаты нашей работы показали преимущественное влияние терапии препаратом метформин со стандартным лечением на клинко-метаболические параметры у детей с бронхиальной астмой. Это влияние касалось показателей, углеводного и жирового обменов и оказывало свой статистически значимый эффект у детей с МС.

Выводы

1. Установлено положительное влияние препарата метформин на клинко-метаболические показатели синдрома инсулинорезистентности. Отмечалась положительная динамика массы тела, индекса массы тела, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности.
2. Рекомендованные схемы лечения, включающие снижающий инсулинорезистентность – метформин, коррекция массы тела, восстановление углеводного и липидного обмена и нормализация всех компонентов МС, расширение режима физических нагрузок, субкалорийная диета при бронхиальной астме у детей школьного возраста оказывают положительную эффективность, выражающиеся в достижении длительной ремиссии и улучшением прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вавилова Н.Н. Способ восстановительного лечения больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела //Бюллетень, Выпуск 35, 2010, - С. 21-25.
2. Александров О.В., Алёхина Р.М., Григорьев С.П. Метаболический синдром. //Российский медицинский журнал, М., 2006. -№6.- С. 50-55.
3. Астафьева Н.Г.Гамова И.В., Удовеченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма //Лечащий врач. -2014; 4 (ч.1): 5 (ч.2).
4. Балыкова Л.А., Солдатов О.М., Самошкина Е.С. Метаболический синдром у детей и подростков. //Педиатрия, М., 2010. -№3. - С.127-134.
5. Баранов А. Бронхиальная астма у детей: конспект врача // Медицинская газета. - М., 2014. - №53. - С. 8-9.
6. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л. Вопросы лечения и профилактики метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 5. С. 150-155.
7. Pervanidou P, Aralestos A, Bastaki D, et al. Increased circulating Nigh-Sebsitiviti Tropobib T concentrations in children and adolescents obesity and the metabolic syndrome: a marker for early cardiac damage& Metabolism/ 2013; 62: 527-531.
8. Shcherbakova M. Y., Sinitsyn P. A. Clinical markers of metabolic syndrome in children with obesity // 3 rd Europediatrics Congress Acta Pediatric. – Istanbul. – 2012. - Vol. 97, – P. 389.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

В исследование были включены 53 детей бронхиальной астмой с метаболическим синдромом, в возрасте от 6 до 14 лет, поступивших в отделение аллергологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Установлено положительное влияние препарата метформин на клинико-метаболические показатели синдрома инсулинорезистентности. Отмечалась положительная динамика массы тела, индекса массы тела, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности. Рекомендованные схемы лечения, восстановление углеводного и липидного обмена и нормализация всех компонентов МС, расширение режима физических нагрузок, субкалорийная диета при бронхиальной астме у детей школьного возраста оказывают положительную эффективность, выражающиеся в достижении длительной ремиссии и улучшением прогноза заболевания.

ХУЛОСА

БРОНХИАЛ АСТМАЛИ БОЛАЛАРДА СЕМИЗЛИК, ДАВОЛАШНИ БАҲОЛАШ

Тадқиқотда РИПИАТМнинг аллергология бўлимига қабул қилинган 6 ёшдан 14 ёшгача бўлган бронхиал астмада семизлик билан касалланган 53 нафар бемор бола кузатишган. Текширув натижасида метформин препаратининг тана массаси индекси, умумий холестерини, юқори зичликдаги липопротеидлар кўрсаткичларининг ошишига ижобий таъсири аниқланган. Тавсия қилинган даволаш схемалари, шу жумладан, жисмоний зўриқтириш ва субкалорияли пархез қилиш орқали метаболик синдромнинг ҳамма компонентлари – углевод, липид кўрсаткичларига таъсир қилганлиги ва касалликнинг ремиссия даврини узайтишига ва қайталанишини олдини олишга олиб келган.

SUMMARY

BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH OBESITY: EVALUATION OF TREATMENT EFFICIENCY

The study included 53 children with bronchial asthma with metabolic syndrome, aged from 6 to 14 years old, who were admitted to the Department of Allergology of the RSNPMC Pediatrics of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The positive effect of the drug Metformin on the clinical and metabolic indicators of insulin resistance syndrome has been established. Positive dynamics of body weight, body mass index, total cholesterol, high-density lipoproteins was noted. The recommended treatment regimens, restoration of carbohydrate and lipid metabolism and the normalization of all components of MS, the expansion of physical activity, subcaloric diet for bronchial asthma in school-

age children have a positive effect in achieving long-term remission and improving the prognosis of the disease.

УДК: 616.37-004.053.2-07

КЛИНИКО – ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К.,
Зуфарова Н.И.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр Педиатрии МЗ РУз, город Ташкент, Узбекистан.

Ключевые слова: муковисцидоз, мутация, потовая проба, иммунореактивный трипсин.

Актуальность. Муковисцидоз (МВ) – наиболее частая наследственная полиорганная патология с тяжелым течением и прогнозом, представляющая важную медико-социальную проблему в связи с низкой продолжительностью жизни. Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции, в большинстве стран Европы и Северной Америки МВ заболевают от 1:2000 до 1:4000 новорожденных [3]. Муковисцидоз наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Так как оба родителя гетерозиготны по аномальному гену МВТР и, следовательно, являются лишь его носителями, вероятность рождения ребенка с МВ равна 25%. Клинические проявления МВ развиваются только у гомозигот по аномальному гену МВТР, у его носителей обычно не выявляется никаких симптомов заболевания [9]. Ребенок наследует муковисцидоз только в том случае, если получает его гены от обоих родителей. Если ген муковисцидоза есть только у одного из родителей, то ребенок неизбежно становится его носителем. МВ входит в число наиболее частых наследственных заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в среднем в мире МВ встречается с частотой 1:2500–3000 новорожденных [1].

Ведущую роль в прогнозе заболевания имеет функциональное состояние бронхолегочной системы. При муковисцидозе особенно резко ослабевают местные механизмы защиты на фоне респираторных вирусных инфекций, «открывающих ворота» для проникновения патогенных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. [11]. Чаще всего первым бактериальным агентом, поражающим нижние дыхательные пути, становится *S. Aureus* (наиболее часто его высевают из мокроты детей, больных МВ, в течение первых лет их жизни). Позднее в составе патогенной микрофлоры появляется *P. aeruginosa*. При идентификации *P. aeruginosa*, *S. aureus* и других

патогенных бактерий в мокроте у детей младше 6 мес. Уже с уверенностью можно говорить о хронической колонизации нижних дыхательных путей ребенка этими микроорганизмами [8].

В процессе эволюции в легких сформировались два наиболее важных компонента, один из которых обеспечивает поступление воздуха и газообмен, а другой – защитные иммунные функции. В альвеолярных образованиях, имеющих большую суммарную поверхность, происходит газообмен при контакте вдыхаемого воздуха с кровью. Слизистые оболочки, выстилающие дыхательные пути, клетки, секретирующие слизь, реснитчатые и другие образования, бактерицидные факторы осуществляют первый барьер защиты от многочисленных вредоносных воздействий воздушной среды. Лимфоидная ткань, ассоциированная с легкими, реагирует на антигенное влияние реакциями гуморального и клеточного иммунитета [2]. Тест, основанный на повышении уровня хлоридов пота, был предложен Л. Гибсоном и Р. Куком и в дальнейшем стал “золотым стандартом” прижизненной диагностики МВ [10].

Секрет потовых желез при МВ характеризуется повышенной концентрацией натрия и хлора: содержание соли превышает нормальный показатель примерно в 5 раз. Это связано с нарушением реабсорбции ионов хлора и натрия в выводящих протоках. Такая аномалия функции потовых желез выявляется уже при рождении и сохраняется на протяжении всей жизни пациента. Повышение концентрации натрия и хлора лежит в основе потовой пробы – основного лабораторного теста для диагностики МВ [6]. В настоящее время в большинстве европейских центров для подтверждения диагноза используют определение концентрации хлоридов в поте биохимическим методом (Гибсон–Кук, 1959), который до сих пор считается золотым стандартом прижизненной диагностики муковисцидоза. Тест позволяет количественно определить концентрацию хлора и натрия в потовой жидкости. У большинства здоровых детей концентрации натрия и хлора в поте не превышают 40 ммоль/л, а нередко не достигают и 20 ммоль/л. В случае пограничных значений (40–60 ммоль/л) требуется повторное проведение потовой пробы. Диагностическими считаются значения, превышающие 60 ммоль/л, хотя у большинства больных муковисцидозом детей концентрация хлора оказывается выше 80 ммоль/л. В последние годы разработаны аппараты, которые позволяют унифицировать методику, упростить и удешевить ее проведение, уменьшить количество пота, необходимое для проведения теста, время его постановки. В РФ зарегистрированы и успешно применяются две системы для анализа проводимости пота. Система для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat–Chek фирмы Вескор (США) позволяет провести потовую пробу вне лаборатории, время сбора пота составляет 30 минут, успешно применяется у детей первых месяцев жизни. Специально для

обследования новорожденных фирмой Вескор был разработан аппарат Nanoduct, объединяющий в себе систему для стимуляции потоотделения путем электрофореза 0,1% пилокарпина и анализатор проводимости пота. Для теста необходимо минимальное количество потовой жидкости (всего 3–6 мкл), что делает этот аппарат незаменимым при обследовании новорожденных в рамках массового скрининга [4]. Наиболее частая причина возникновения МВ — мутация F508del (rs113993960), приводящая к делеции фенилаланина в 508 положении [12,1]. В настоящее время МВ неизлечим и требует проведения комплексных терапевтических мер на протяжении всей жизни пациента [7].

Доминирующей в мире мутацией является F508del, которая была выявлена в 66% из 20000 изученных хромосом у больных МВ во всем мире. Частота других мутаций в мире значительно ниже. Аллельная частота мутаций МВ в России на примере Москвы и Московской области следующая: F508del – 52,96%, CFTRdele2,3 – 9,02%, 3849+10kbC> T – 3,25%, 2184insA – 2,36%, W1282X – 2,22%, 2143delT – 1,92%, G542X – 1,18%, N1303K – 1,48%, 1677delTA – 1,33%, L138ins – 0,88%, E92K – 1,18%, S1196X – 0,88%, R334W – 0,59%; другие мутации встречались однократно, всего на долю выявленных мутаций приходится примерно 86,5% обследованных хромосом [5].

Цель работы: оценить эффективность ранней диагностики, определить частоту встречаемости частых мутаций гена CFTR и изучение клинико-лабораторных особенностей детей с муковисцидозом.

Задачи исследования явилось изучить спектр мутаций гена CFTR, уровней иммунореактивного трипсина и хлоридов пота у детей с муковисцидозом также изучить особенности клинического течения различных форм муковисцидоза у детей.

Материалы и методы. В настоящей работе представлены данные обследования 30 больных в возрасте от 3 мес. до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении пульмонологии, патологии раннего возраста и гастроэнтерологии РСНПМЦ Педиатрии МЗ РУз. Проведена оценка результатов лабораторных, функциональных и иммунологических исследований, у 15 из которых диагноз муковисцидоз был подтвержден клиническим обследованием, методом определения иммунореактивного трипсина и положительными результатами потового теста. Для постановки диагноза потовая проба проводилась в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии МЗРУз. Система для сбора и анализа пота Macroduct в комплексе с потовым анализатором Sweat–Chek фирмы Вескор (США) (рис.1).



Рис.1 потовый тест MAKRODAKT

Большинство больных страдало бронхолегочной формой муковисцидоза – 9 детей (60%), кишечная форма диагностирована – у 4 (26,7%) больных, смешанная форма у 2 (13,3%). Из общего числа больных мальчиков было - 7 (46,7%), девочек – 8 (53,3%). Также изучены показатели 20 практически здоровых детей того же возраста.

Диагноз муковисцидоз ставился на основании Консенсуса, принятой на 12-м Национальном конгрессе по муковисцидозу (2015) и окончательное голосование было проведено 2016 году.

Для постановки диагноза учитывались анамнестические данные, результаты клинических, лабораторных, функциональных и иммунологических методов исследования.

Иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии АН РУз. В программу исследования включались определение числа лимфоцитов и их субпопуляций (CD3, CD4, CD8, CD20), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), естественных киллеров (CD16), В-лимфоцитов (CD20) модифицированным методом Гариб Ф.Ю. (1995); концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови - по методу Manchini G. et al (1965). Фагоцитарная активность нейтрофилов изучена с применением частиц латекса (Петров Р.В., 1988). Определение уровня цитокинов: интерлейкина - 1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина - 8 (ИЛ-8) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов производства ООО «Цитокин» (С-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов).

Данные обрабатывали методом вариационной статистики по Фишера-Стьюдента.

Результаты и обсуждение. На тяжесть течения и исходы муковисцидоза существенное влияние оказывало своевременность госпитализации и постановка диагноза. На лечение и обследование,

наблюдаемые дети поступали в различные сроки от начала заболевания. Так, в 13,6% случаев дети поступали в стационар на 3-5-е сутки, 34,1% – на 5-7-е дни, а 52,3% больных поступали на 8 и более дни болезни после безуспешного лечения на дому.

Основные клинические симптомы у детей, больных с муковисцидозом были постоянный кашель со слизистой и слизисто-гнойной мокротой (100%), одышка (56%), пероральные хрипы (43%), вялость (67%) и потеря аппетита (91%).

Кишечные изменения обусловлены ферментной недостаточностью поджелудочной железы и проявляются частыми до 6 и более раз в сутки, обильным, жирным, зловонным и замазкообразным стулом. В наших наблюдениях кишечная непроходимость была выявлена у 2 больных.

Общее состояние больных на день поступления было расценено как очень тяжелое у 3 (20%), тяжелое у 8 (53,3%) и средне тяжелое у 4 (26,7%) детей.

При сборе анамнестических данных основное внимание уделялось времени появления и выраженности симптомов заболевания со стороны бронхолегочной системы (появление кашля, длительность течения ОРВИ, выраженность обструктивного синдрома, развитие бронхитов, пневмоний и т.д.), отставанию в физическом развитии, семейному анамнезу (мертворожденные и ранняя детская смертность).

При изучении анамнеза у этих детей отмечен ряд неблагоприятных факторов. Так, у 11 (73,3%) матерей наблюдаемых больных установлены осложнения беременности и родов в виде токсикоза I и II половины беременности, угрозы выкидыша у 2 (13,3%), анемия I-II степени у 10 (66,7%).

У 13 (86,7%) матерей наблюдаемого нами контингента имелись респираторные заболевания во время беременности (ОРИ, пневмония).

Установлено, что перенесенные матерью респираторные заболевания, особенно в последнем триместре беременности нарушают клинко-иммунологическое состояние новорожденного, что может явиться одной из причин формирования в дальнейшем частой заболеваемости ребенка.

У детей с муковисцидозом в 100% случаев отмечается неблагоприятный преморбидный фон. Анализируя фоновые состояния больных, мы установили, что у 14 (100%) детей наблюдались анемия I - II степени, аллергический диатез у 9 (60%), гипотрофия у 14 (93,3%). При муковисцидозе фоновые отягощения фактически уже являются сопутствующими заболеваниями, утяжеляющими в значительной степени течение основной патологии.

Бронхолегочные изменения у детей играют решающую роль в клинической картине муковисцидоза и в 90% случаях определяют течение и прогноз заболевания. Это связано с развивающейся мукоцилиарной

недостаточностью, нарушением работы реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Поэтому чрезмерно вязкая мокрота застаивается в дыхательных путях, прежде всего в мелких бронхах и бронхиолах, развивается мукостаз, затем присоединяется бактериальная флора и начинается воспалительный процесс.

При бактериологическом исследовании мазка из зева было установлено, что у 32% случаев превалирует *staf. aureus*, у 26 % *staf. pyogenes*. (Рис.2)

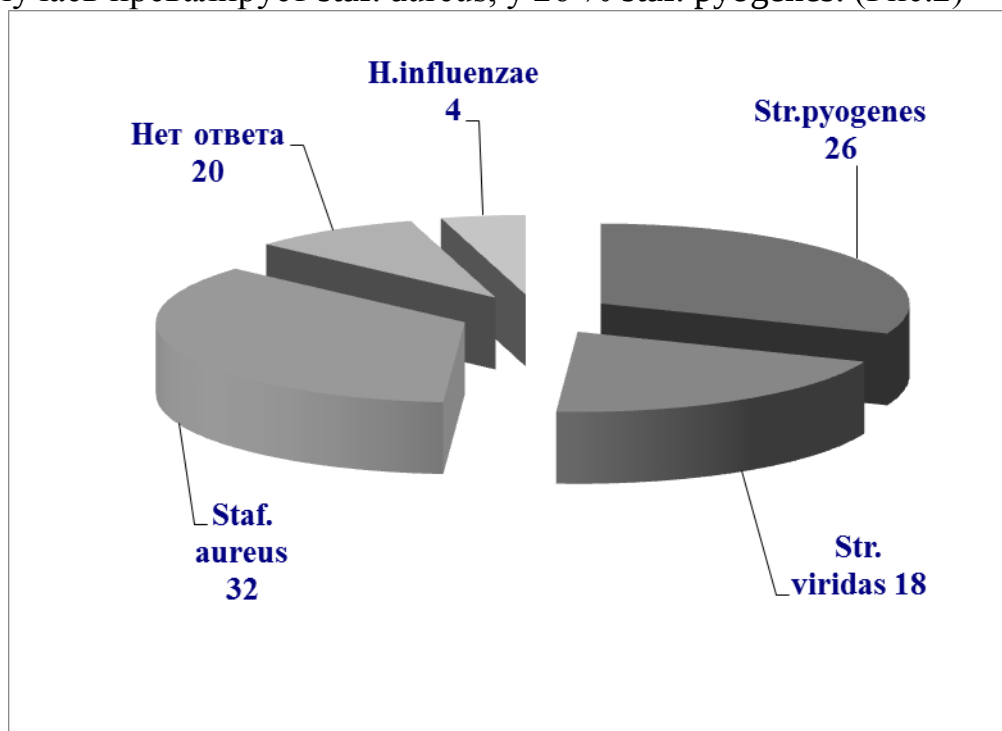


Рис.2. Бактериологическое исследование (%)

Пороговым является уровень иммунореактивного трипсина 70 нг/мл, показатели, превышающие его, считаются положительными, и является группой риска на муковисцидоз. Скрининговое обследование показало высокий уровень иммунореактивного трипсина более чем 100 ± 15 нг/мл у 60% детей, более 150 ± 17 нг/мл у 20% и больше 250 ± 18 нг/мл у 20% обследованных больных, что и являлся группой риска по муковисцидозу. При исследовании хлоридов в поте у детей с муковисцидозом результаты были положительными у 15 больных, самый низкий положительный результат был 89 ммоль/л и самый высокий результат составил 135 ммоль/л. Среднее содержание хлоридов пота при проведении потового теста у больных с муковисцидозом составило — $115,6 \pm 4,8$ ммоль/л.

Впервые нами были изучены 8 наиболее частых мутаций гена CFTR, ассоциированных с муковисцидозом, из которых были выявлены 2 достоверно значимых маркера: CFTR-F508del и CFTR-N1303K. Анализ генетической ассоциации гена CFTR у детей с муковисцидозом наиболее частой и достоверной была мутация CFTR-F508del, с показателем $OR=13,73$

при $p=0,001$. Другой рисковой мутацией была установлена CFTR-N1303K: OR=14,08 при $p=0,01$. Все дети с идентифицированными мутациями CFTR-F508del и CFTR-N1303K клинически характеризовались тяжелым течением муковисцидоза.

Широкая программа иммунологических исследований показало, что уровень общего пула CD_3^+ -клеток у детей с муковисцидозом по сравнению с данными детей контрольной группы достоверно снижен ($P < 0,01$) (Рис.3).

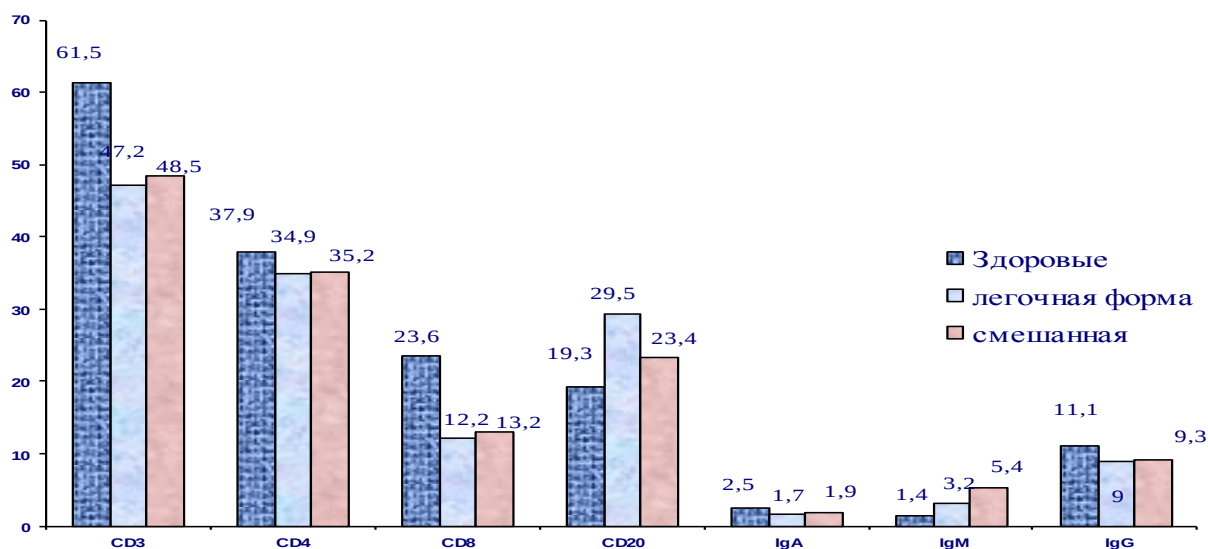


Рис.3. Показатели иммунологических исследований детей с муковисцидозом.

В то время как общий пул CD_{20}^+ В-лимфоцитов достоверно выше ($P < 0,01$). Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показало, что уровень CD_4^+ -лимфоцитов уменьшается по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,05$), более достоверно снижен уровень CD_8^+ -клеток у детей с муковисцидозом ($P < 0,01$). У больных муковисцидозом независимо от формы заболевания наблюдается снижение иммуноглобулинов А и G, повышение IgM в сыворотке крови.

При исследовании цитокинового профиля у данной группы больных показали, что у детей с муковисцидозом продукция ИЛ-1 β достоверно ($P < 0,01$) повышалось до $121,2 \pm 3,4$ пг/мл по сравнению со здоровыми детьми. Уровень сывороточного ИЛ-8 составил $49,95 \pm 9,84$ пг/мл, что в 5 раз превышает показатели контрольной группы ($9,9 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о том, что у детей при муковисцидозе определяются значительные изменения в системе иммунитета.

После проведенного комплексного лечения у больных, несмотря на клиническое улучшение, не происходило динамики в иммунном статусе. При

этом количество Т- лимфоцитов и их субпопуляций остается все еще сниженным, что характерно для врожденных патологических процессов.

Полученные данные подтверждают необходимость использования при лечении муковисцидоза у детей препаратов, воздействующих на систему иммунитета, которые можно использовать более длительный период.

Выводы

1. Результаты клинико-иммунологических исследований указывают на развитие иммунной недостаточности у всех детей с муковисцидозом. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что у детей с муковисцидозом изменения в иммунном статусе более глубокие, чем у детей без муковисцидоза.

2. Выявлены достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов ИЛ- β и IL-8 в сыворотке крови детей с муковисцидозом по сравнению с контрольной группой.

3. Информативными диагностическими аспектами больных муковисцидозом являются высокая частота мутации гена CFTR delF508 в генотипе больных, что, несомненно, предрасполагает к тяжелому течению заболевания с генетически обусловленной недостаточностью функции поджелудочной железы, выявлена достоверная роль наиболее часто встречающиеся в Узбекистане 2 мутации гена CFTR- F508del и CFTR-N1303K и положительные результаты потовой пробы, позволяющие своевременно проводить коррекцию терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. и др. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России. Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (6): 16–23.
2. Бахлаев И.Е.Толпинский А.П. Учебное пособие Рак легкого Петрозаводск 2000.
3. Капранова Н.И., Каширская Н.Ю. Современные достижения и актуальные проблемы. Методическое рекомендация муковисцидоз 2011.С-6.
4. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Русский медицинский журнал №6.2008. С.405.
5. Красовский С.А. и др. Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 1. С. 17.
6. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амелина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 1*2013 С.42-46.

7. Никифорова А. И., Абрамов Д. Д., Зобкова Г. Ю., Горяинова А. В., Семькин С. Ю., Шубина Е., Донников А.Е., Трофимов Д. Ю. Определение мутаций гена CFTR у детей с муковисцидозом ВЕСТНИК РГМУ 3.2018 VESTNIKRGMU.RU C-35-41
8. Симонова О.И., Горинова Ю.В., Лазарева А.В., Катосова Л.К., Буркина Н.И., Черневич В.П. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом. Вопросы современной педиатрии 2014. том 13. № 1. С 66-73.
9. Сенаторова А.С., Черненко Л.Н., Шипко А.Ф., Омельченко Е.В., Тельнова Л.Г., Урываева М.К., Ищенко Т.Б., Бужинская Н.Р., Цюра О.Н., Стрелкова М.Н. Муковисцидоз у детей – проблемы диагностики. Журнал им. Н.А. Джавахишвили «Экспериментальная и клиническая медицина». 2015. №2. С. 12-17.
10. Di Sant'Agnes P.A. Et al. Pediatrics. 1953. V. 12. P. 549.
11. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European Consensus *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
12. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989 Sep 8; 245 (4922): 1073–80.

SUMMARY

A comprehensive study of the clinical and functional manifestations of cystic fibrosis in children in Uzbekistan has been carried out. Based on the results of the study, the frequency of mutations in the CFTR gene and their influence on the nature of the flow were determined. When conducting a sweat test, the average content of sweat chlorides in children with cystic fibrosis was 115.6 ± 4.6 . We studied the most common 8 mutations of the CFTR gene in Uzbekistan. Immunological studies have shown that the level of the total pool of CD3 + cells in sick children with cystic fibrosis was significantly reduced compared with the children in the control group. At the same time, the total pool of CD20 + B cells is significantly higher. In children with cystic fibrosis, there was a decrease in immunoglobulins A and G, an increase in IgM in blood serum. Thus, in children with cystic fibrosis, a significant change in the immune system was observed. The significant role of the 2 CFTR-F508del and CFTR-N1303K gene mutations in Uzbekistan was revealed.

ХУЛОСА

Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х., Узакова Ш.Б., Абдуллаева М.К.,
Зуфарова Н.И.

Ўзбекистонда болаларда муковисцидознинг клиник ва функционал кўринишларининг кенг қамровли ўрганиш амалга оширилди. Тадқиқот

натижаларига кўра, CFTR генидаги мутацияларнинг учраш даражаси ва уларнинг табиати бўйича таъсири аниқланди. Муковисцидозли болаларда тери хлоридларининг уртача миқдори $115,6 \pm 4,6$ ташкил этди ва Ўзбекистонда CFTR генининг энг кўп тарқалган 8 та мутацияси ўрганилди. Иммунологик тадқиқотлар муковисцидоз бўлган беморларда CD3 + хужайраларининг умумий миқдори назорат гуруҳидаги болалар билан солиштирганда сезиларли даражада камайганлигини кўрсатди. Муковисцидозли болаларда А ва G иммуноглобулинларининг пасайиши, қон зардобиди IgM нинг пасайиши кузатилди. Шундай қилиб, муковисцидозли болаларда иммунитет тизимида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ўзбекистонда CFTR-F508del ва CFTR-N1303K ген мутацияларининг муҳим роли аниқланди.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ОСТРЫМ КИШЕЧНЫМ ИНФЕКЦИЯМ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

АБСАТТАРОВА В.К., ЖАНАБАЕВА А.

Нукусский филиал ТашПМИ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии. По данным ВОЗ, ежегодно диарейными заболеваниями страдают более 1 млрд. человек, значительную часть которых составляют дети до 5 лет (75-80 %). Так если в 1981 годы в республике переболело 4047 человек, то в 1991 году этот показатель составил 5587 человек (в интенсивных показателях соответственно 423,1 и 529,0). В настоящее время благодаря проведению и осуществлению профилактических мероприятий заболеваемость ОКИ в республике значительно снизилась. Так в 2007 году в Каракалпакстане было зарегистрировано 2004 больных, в 2017 году 3788 больных, что 2,0-1,5 раза меньше, чем в 1981 и 1991 годы.

Анализ заболеваемости в разрезе горрайонов за последние 2 года (2016-2017г.г.) показали, что отмечается рост в г.Нукусе и Турткульском, Берунийском, Нукусском, Канлыкульском районах, по сравнению с другими административными территориями республики.

В распространение ОКИ важное место занимает водный фактор. В структуре больных по прежнему ведущее место занимают дети от 0-до 2-х лет (63,1%). Обеспеченность населения чистой питьевой водой составляет 51,2 %, из них городское население-71,9%, сельское население-28,1%. Обеспеченность канализацией 26,0%. В 2017 году результаты мониторинга над коммунальными водопроводами по химическим показателям 10335 проб, из них не отвечает требованиям ГОСТа 2508, что составляет 24,3%. По

бактериологическим показателям проведены 8979 проб, из них 415 (4,6%) не соответствовали требованиям ГОСТ.

Обнаружения холерных вибрионов 01 и не 01 из открытых водоемов республики требует постоянного усиления необходимых профилактических мероприятий. В 2017 году на ф.00 исследовано 1443 проб из открытых водоемов, выделены 625 холерных вибрионов не 01. Выделение в объектах внешней среды 2 районов холерных вибрионов 01 Эль-тор свидетельствует об их укоренении на территории указанных районов республики.

В тоже время следует отметить, что в 2017 году не было зарегистрировано ни одного случая выделения холерных вибрионов 01 и не 01 из водопроводной воды и пищевых продуктов.

В настоящее время в Республике Узбекистан с целью усиления мер борьбы и снижения заболеваемости утвержден и издан приказ № 122 от 25 марта 2015 года «О совершенствовании мероприятий по профилактике брюшного тифа, паратифа, сальмонеллеза и ОКИ среди населения республики».

Для поддержания эпидемиологического благополучия по ОКИ в республике целесообразно осуществлять следующие мероприятия:

- уделять особое внимание обеспечения населения централизованным водоснабжением и канализацией.
- усилить бактериологический и химический контроль над объектами водоснабжения.
- организовать своевременный вывоз нечистот.
- усилить санитарно просветительскую работу населения по профилактике ОКИ.

ҚОРАҚАЛПОҒИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ КАСАЛЛИКЛАРИ БИЛАН КАСАЛЛАНИШ ХОЛАТИ

ЖАНАБАЕВА А., МУРЗАМУРАТОВ Е.

Тошкент ПТИ Нукус филиали

2017-йил давомида республика аҳолисининг вирусли гепатит касаллиги билан касалланиш даражаси 2016-йилнинг ушбу даври билан солиштирганда 1,3 барабар камайган (2016-йил 1661 ҳолат, интенсив курсатгич – 93,5; 2017-йил 1320 ҳолат, интенсив курсатгич – 73,1).

Вирусли гепатит касаллигининг 96,7 % -вирусли гепатит «А»; 2,0 % - вирусли гепатит «В»; 1,3 % - ВГ «С» ташкил этади.

Вирусли гепатит «А» касаллиги республиканинг 8 та шаҳар ва туманларида купрок рўйхатга олиниб, республика курсатгичидан юқори бўлган. (ВГА-1277 ҳолат, интенсив курсаткиш 100 минг аҳолига-70,7): Нукус туманида – 125 ҳолат (268,2), Турткул туманида-230 ҳолат

(114,2), Элликкала туманида- 184 ҳолат (124,1), Нукус шаҳрида-227 ҳолат (74,3).

Беморларни ёш гуруҳлари бўйича таҳлил қилганда, касаллик 14 ёшгача болалар орасида 1116 ҳолатда бўлиб, жами ВГА касаллиги билан касалланганларнинг 87,3% ташкил этади. Шундан 0-2 ёшдаги болаларда - 5,2% (58 ҳолат), 3-5 ёшдаги болаларда-35,9% (401 ҳолат), 6-14 ёшдаги- 58,8% (657 ҳолат) ташкил этади. Касалликнинг юкиш факторлари 88,3% (1128 ҳолатда) аниқланди. Шундан 17% (192) – озиқ-овқат орқали, 83% (936) маиший мулоқот орқали, 13% (25) сут ва сут маҳсулотларидан бўлган. 11,7% (149) ҳолатда касалликнинг юкиш факторлари аниқланмаган.

Республика бўйича сарилик пайдо бўлишидан олдин 4 (23,5%) бемор ДПМга мурожатқилиб, шундан дарҳол ҳаммаси шифохонага ётқизилган. Сарилиги пайдо бўлишидан, касалликнинг инкубацион даврида бирда бир касаллик Муйноқ, Беруний, Чимбой, Хужайли, Амударё, Кегайли, Тахтакупир, Чуманай, Қонликул, Қараузьяк, Элликқабла туманларида аниқланмади. Бундай ҳолат, ДПМ участка тиббиёт ходимларининг ҳовли аралаштишларининг сифатсиз олиб борилганлиги, бу касалликга хушёрлиги йук бўлганлиги бўлиб ҳисобланади ва уринларда сан-эпид хизмати мутакасисларининг аниқлаган камчиликларга талабчанлиги етарлича бўлмаганлиги сабабли келиб чиққан.

Вирусли гепатит В. 2017 йил 2016 йилнинг шу даври билан таққослаганда республика аҳолисининг ВГВ билан касалланувчанглик даражаси 1,1 барабар купайган. 2016 йилда республика бўйича 24 касал (инт. курс.1,4) руйхатга олинган бўлса, 2017 йилда касалланувчанглик 26 та касалга (1,4) купайган.

ВГВ билан касалланувчанглик руйхатга олинган Қараузьяк (инт.кур 5,9) Муйноқ (инт.кур 3,3), Беруний (инт.көр 2,2), Амударё (инт.кур 2,1), Турткуль (инт.кур 2,0) туманлари ва Нукус шаҳрида (инт.кур 1,6) касалланувчанглик курсаткичи Республика уртача курсаткичидан (инт.кур 1,4) юқари. Айниқса Қараузьяк туманида касалланувчанглик 2016 йилга таққослаганда бирда бир ҳолат учрамаган, 2017 йил давомида (3 ҳолатинт.кур 5,9) касаллик руйхатга олинган.

Беморларни ёшлари бўйича куриб чиққанимизда, 15-19 ёшлар орасида 4 ҳолат (инт.кур 2,4), 20-29 ёшлар орасида 15 ҳолат (инт.кур 4,2), 30-39 ёш орасидада 4 ҳолат (инт.кур 1,4), 40-99 ёш орасидада 2 ҳолат (инт.кур 0,9), 50-59 ёш оралигида эса 1 ҳолат (инт.кур 0,6), руйхатга олинган.

Хулоса: Вирусли гепатит касалликларни уз вақтида аниқлаш ва даволаш муолажаларини утказиш. Таҳлил натижаларида даволаш профилактика муассасаларида касалхона ичи инфекциясини олдини олиш. Вирусли гепатит «А» касаллигига қарши болаларни эмлаштишларини тадбиқ этиш ва уюқларида уз вақтида чора тадбирлар утказиш.

ПАМЯТИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА БУГЛАНОВА АНАТОЛИЯ АЮШЕВИЧА.



Научное общество в целом, а также научная и практическая общественность здравоохранения Республики Узбекистан, в частности, **1 апреля 2019 года** понесло великую потерю в связи с безвременной кончиной на 65 году жизни, известного ученого–биохимика, гематолога, иммунобиолога – доктора биологических наук, профессора **БУГЛАНОВА АНАТОЛИЯ АЮШЕВИЧА.**

Бугланов Анатолий Аюшевич, окончив знаменитую среднюю школу № 71 города Ташкента на золотую медаль, в этом же году поступил в биологический факультет Ташкентского Государственного Университета. На этом этапе получения образования он отличился яркостью ума, принося призы от участия в олимпиадах по предметам «Биология» и «Химия». Университет он окончил на диплом с отличием. Бугланов Анатолий Аюшевич начал свою трудовую деятельность в институте биоорганической химии АН РУз, где получил первые навыки проведения научных исследований под руководством своих первых наставников – доктора химических наук, профессора Асланова Х.А. и доктора биологических наук Салихова Т.А.. Проявив склонность к научной работе, по рекомендации своих наставников, поступил в целевую аспирантуру в Институт экспериментальной медицины АМН РФ в городе Ленинграде. После окончания аспирантуры и успешной защиты диссертации, на соискание ученой степени кандидата биологических наук, в 1985 году, был приглашен на работу в НИИ гематологии и переливания крови республики Узбекистан заместителем директора института по науке д.м.н., профессором Бахрамовым С.М.. Этой инстанции своей научной и трудовой деятельности Бугланов Анатолий Аюшевич посвятил 20 лет, проходя свой карьерный рост от старшего научного сотрудника до заместителя директора института по науке. Выполнив в стенах этого института диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук под научным руководством действительного члена Академии РАМН, д.м.н., профессора С. М. Бахрамова, успешно защитил ее в 1992 году в Гематологическом Научном Центре РАМН (г. Москва) по специальности 14.00.29. «Гематология и переливание крови». В период работы над своей докторской диссертацией Бугланов Анатолий Аюшевич активно занимался подготовкой молодых специалистов, что позволило ему получить ученое звание профессора уже в 1994 году. В период 1994–1997 гг. профессор Бугланов Анатолий Аюшевич

работал заведующим лабораторией биотехнологии и одновременно заместителем директора Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток ГАК «Узфармсаноат», под непосредственным руководством своего учителя, Директора ТашНИИВС, академика С.М. Бахрамова. За этот период, при непосредственном участии и возглавлении профессора Бугланова Анатолия Аюшевича была произведена масштабная организационно-научная работа по восстановлению ранее выпускавшихся в ТашНИИВС вакцинно-сывороточных препаратов и освоению выпуска, на основе оригинальных научных разработок коллектива института, новых препаратов и диагностикумов для отечественного практического и научного здравоохранения, которые успешно нашли свое применение в скрининг-центрах, диагностических лабораториях. Период 1998–2005 годов был связан с работой профессора Бугланова Анатолия Аюшевича в стенах НИИГиПК МЗ РУз, где он также усердно трудился по актуальным вопросам практической гематологии и развивал лабораторную диагностику, внося неоспоримый вклад в развитие отечественной диагностической службы, прокладывая путь в свое развитие – от заведующего лабораторией патологии эритронов до заместителя директора института.

С 2006 по 2009 годы профессор Бугланов Анатолий Аюшевич работал в Научно – производственном предприятии «Қон препаратлари» ГУЗХ г. Ташкента в должности научного руководителя грантового проекта и одновременно заместителя директора данного предприятия. С 2009 по 2011 годы профессор Бугланов Анатолий Аюшевич работал директором Ташкентского НИИ вакцин и сывороток ГАК «Узфармсаноат» и одновременно был научным руководителем грантового проекта. В этот период он проделал огромную научно-организационную работу по сохранению и укреплению научного потенциала института, по привлечению в ТашНИИВС новых грантовых проектов, по дальнейшему развитию научно-практического журнала, издаваемого институтом, «Инфекция, иммунитет и фармакология», признанным ВАК РУз в ранге главного редактора журнала. До последних дней своей яркой жизни профессор Бугланов Анатолий Аюшевич работал на должности заместителя директора по науке ТашНИИВС, одновременно работая, при этом, руководителем государственного гранта по фундаментальному направлению. Профессор Бугланов Анатолий Аюшевич являлся автором более 1000 оригинальных научных работ по различным вопросам гематологической и трансфузиологической науки, иммунобиологии, автором и соавтором более 17 монографий и учебных пособий, автором 57 патентов на изобретение. Школа профессора Бугланова Анатолия Аюшевича насчитывает 36 кандидатов медицинских, биологических наук и 5 докторов медицинских, биологических наук. Во всех этапах своей трудовой деятельности, Бугланов Анатолий Аюшевич, был личным примером трудолюбия,

доброжелательности, безмерной щедрости души, настоящего ИНТЕЛЛИГЕНТА. Он был легко доступен для всех учеников, соратников, вникал и давал дельные советы и помощь в разрешении проблем не только научного характера, но и семейного и профессионального характера. Бескорыстно всем указывал на путь, который приводил бы к несомненному успеху во всех сферах нашей жизни. Он был заботливым сыном и гордостью своих родителей, внимательным и любящим супругом и прекрасным отцом для своих троих детей, незаменимым другом, соратником, советником для всех нас.

Коллективы Ташкентского Научно–Исследовательского Института Вакцин и Сывороток, Научно–исследовательского института гематологии и переливания крови, Научно–производственного предприятия «Қон препаратлари» ГУЗХ г. Ташкента, редакция журнала «Инфекция, иммунитет и фармакология», наставник академик Бахрамов С.М., ученики, последователи, друзья, соратники, коллеги выражают глубокую скорбь и соболезнование семье и близким.

**ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И
ФАРМАКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3/2019

Главный редактор - д.ф.н., профессор Тулаганов А. А.

Отв. секретарь – д.м.н, профессор Маматкулов И.Х.

Компьютерная верстка –Усманова М.

Дизайн обложки – к.ф.н.Назирова Я.К.

Международный стандартный номер издания - ISSN 2181-5534

Учредитель -Ташкентский научно-исследовательский институт

вакцин и сывороток

**Лицензия № 0293 выдана Агентством Республики Узбекистан по печати
и информации от 06.09.2007 г.**

Подписан к печати 02.08.2019г.

Формат А4. Объем 124 стр. Тираж: 40 экз.

Цена договорная

г. Ташкент,

Тел.:(0371) 234-44-77, +99897 7692899, +99894 655-22-32

Эл.почта: *immunitet2015 @mail.ru*