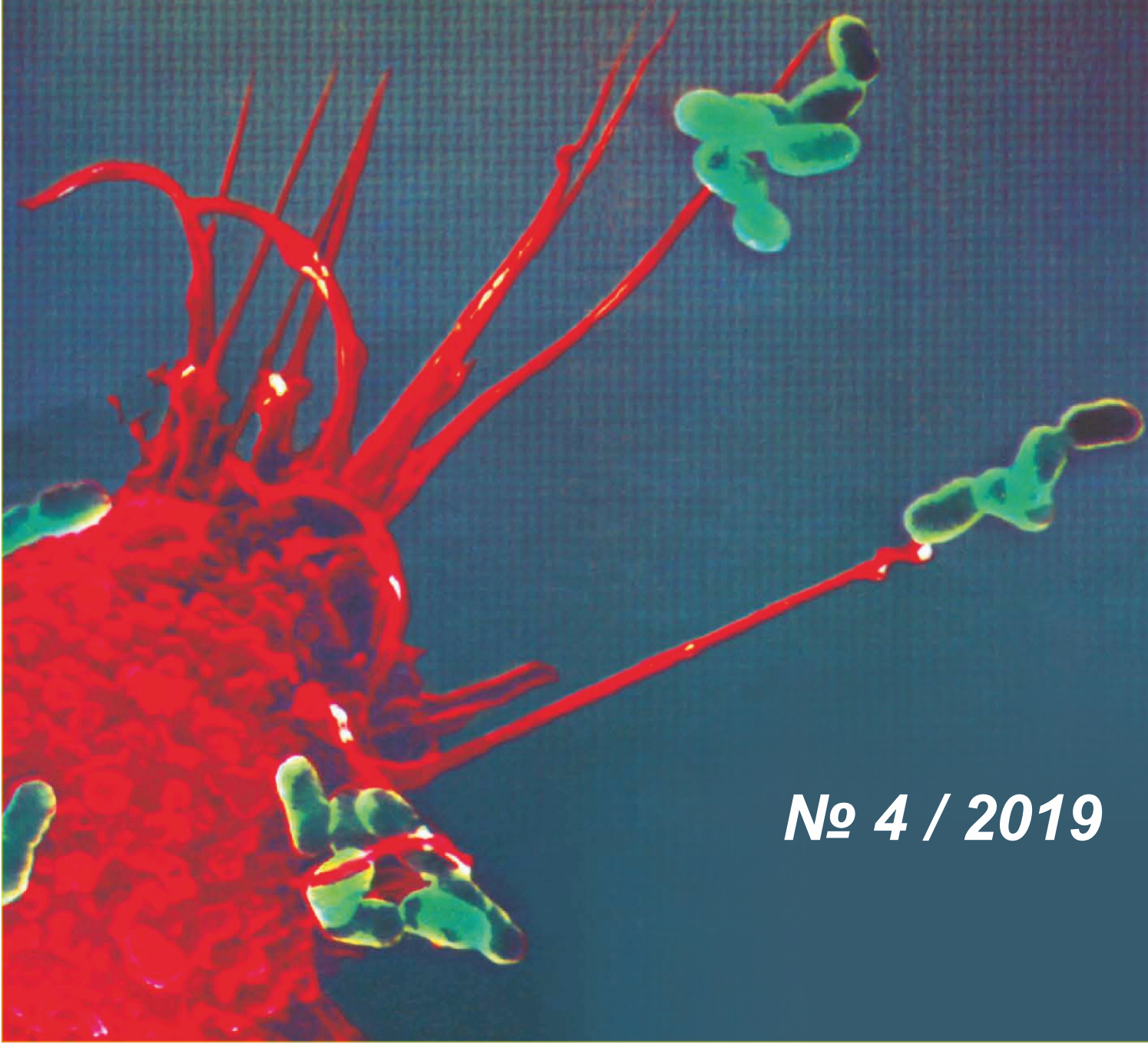


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2019

ТАШКЕНТСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВАКЦИН И СЫВОРОТОК

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2019

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А.

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

Редакционный совет:

акад. РАН, Кукес В.Г. (Москва)
проф. Ахмедова М.Д. (Ташкент)
акад. РАН Бахрамов С.М. (Ташкент)
проф. Шварц Г.Я. (Москва)
акад. Даминов Т.А. (Ташкент)
проф. Хаджибеков М.Х. (Ташкент)
проф. Миртазаев О.М. (Ташкент)
акад. Каримов Ш. И. (Ташкент)
д.м.н. Расулов С.К. (Самарканд)

акад. Акмалханов Ш.А. (Ташкент)
проф. Алимов А.В. (Ташкент)
проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
д.м.н., проф. Аскарров Т.А. (Бухара)
д.м.н., проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
д.м.н., проф. Юсупова М.А. (Ургенч)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
проф. Облокулов А.Р. (Бухара)

Ташкент-2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. АБДИХАКИМОВ А.Н., ТУХТАБОЕВА М.Т., ГАФУР-АХУНОВ М.А., ТУРДИКУЛОВА Ш.У. ГЕНЫ СЕМЕЙСТВА SFRP КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОНКОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	3
2. БАЕВ А.Ю., ЧАРЫШНИКОВА О.С., ХАСАНОВ Ф. АЛИАСКАР УГЛИ, РАХМЕДОВА М. ТУЛКИН ҚИЗИ, ЮЛДАШЕВА Н.Х., ХУШБАКТОВА З.А., СЫРОВ В.Н., ЛЕВИЦКАЯ Ю.В. ВЛИЯНИЕ ЭКДИСТЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ.....	12
3. ИСМАИЛОВА П.Л., МУРАТОВА Ш.Х., ИСМАИЛОВА М.Г. ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ШЛЕМНИКА ИСКАНДЕРИЙ	20
4. МАВЛЯНОВ А.Р., АЛИМОВ С.У., КАДИРОВ Р.Х., МАВЛЯНОВ Ж.А. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ	28
5. МАВЛЯНОВ А.Р., АЛИМОВ С.У., КАДИРОВ Р.Х., МАВЛЯНОВ Ж.А. ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ	32
6. МАДАМИНОВ М.С., УМУРОВ Ф.Ф., АБИДОВА З.М., ДАВУРОВ А.М., АЛИМЖАНОВ Ж.А. БУХОРО ВИЛОЯТИДА ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ ТАРҚАЛИШИНИ ЎРГАНИШ ВА КАСАЛЛИКНИНГ ЛАБОРАТОРИЯ ТАШХИСИТИ	36
7. МАДАМИНОВ М.С., ҚОСИМОВ О.Ш., ЯКУБОВ В.О. ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗ МУОЛАЖАСИ ОЛАЁТГАН БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАР УЧРАШИНИНГ ТАҲЛИЛИ	42
8. МАХМУДОВА М.М., БОБАЕВ И.Д., САИДХОДЖАЕВА Д.М., ХУШБАКТОВА З. А., СЫРОВ В.Н., АБДУЛЛАЕВ Н.Д. ВЛИЯНИЕ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУММУ ВИТАСТЕРОИДОВ ИЗ <i>DATURA STRAMONIUM</i> НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС, ВЫЗВАННОГО КАОЛИНОМ	47
9. МИРАКБАРОВА З. МИРВОХИД ҚИЗИ, ТУРДИКУЛОВА Ш.У., ЮСУПБЕКОВ. А.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЛЕЦИИ E746_A750 В РЕГИОНЕ ELREA ГЕНА EGFR У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО	53
10. МИРДЖУРАЕВ Э.М., МАМАТХАНОВА Ч.Б. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ	58
11. МИРДЖУРАЕВ Э.М., МАМАТХАНОВА Ч.Б. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА	61
12. МУМИНОВА Г.А., ИНОЯТОВА Ф.Х., КУЛМАНОВА М.У., ЮСУПОВА Ш.К. БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК МОЗГА ПРИ ЭКСПРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	66
13. НАБИЕВА Д.А., БОБОЕВ К.Т., МИРХАМИДОВ М.В. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNF- α У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	73
14. САИДХОДЖАЕВА С.Н., МАДЖИДОВА Ё.Н. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА У ДЕТЕЙ: РЕАЛИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ПРОБЛЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА	82
15. СИДАМЕТОВА З.Э., ОЛИМОВ Н.К., БЕКЧАНОВ Х.К. ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СИРОПА «ФЛЕГМЕН»	102
16. СОБИРОВ Ф.И., САИДОВ Б.О., СУВОНОВ Қ.Ж. УЛТРАТОВУШЛИ СУЯК ЖАРРОХЛИГИ (ПЬЕЗОХИРУРГИЯ)НИНГ ЖАРРОХЛИК СТОМАТОЛОГИЯСИ АМАЛИЁТИДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ	107
17. СОҲИБНАЗАРОВА Х.А., ИБРАГИМОВА Ш.Н., ЧЕРКАСОВА Г.В., МИРАЛИМОВА Ш.М. ДОРИВОР ЎСИМЛИКЛАРДАН АЖРАТИЛГАН <i>LACTOBACILLUS</i> ШТАММЛАРИНИНГ ПРОБИОТИК ХУСУСИЯТЛАРИ	112
18. ТУРДИЕВА З.В., ТУРСУНОВА М.Х., МИРАКИЛОВА Д.БОТИРАЛИ КИЗИ, АЗИЗОВ У.М. ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ КАПСУЛ «УНАБИН»	120
19. УСМАНОВ Д.А., РАМАЗОНОВ Н.Ш., ЮСУПОВА У.Ю., АЗАМАТОВ А. АЗАМАТ УГЛИ. ИРИДОИДЫ РАСТЕНИЯ <i>RHLOMIS OSTROWSKIANA</i> И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	131
20. ФАРМОНОВ С.Н. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЧЕСКОГО УСКОРИТЕЛЯ СЕРНОЙ ВУЛКАНИЗАЦИИ КАУЧУКОВ-2-МЕРКАПТОБЕНЗОТИАЗОЛА	137
21. ХАКИМОВ З.З., РАХМАНОВ А.Х., КУВОНДИКОВ Д.А., КОДИРОВ И. РАМАЗОН УГЛИ. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ЛЕЧЕБНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕСБОХОЛА У КРЫС С ОСТРЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ	141
22. ХАМИДОВА Г.М., КАЮМОВ У.К., МАКСУДОВА Л.М., ТАШПУЛАНОВА Г.А. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНТИГЕН СВЯЗЫВАЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ У ЛИЦ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА	148
23. ХАМРАКУЛОВА М.А., НАВРУЗОВ Э.Б., САДИКОВ А.У. КОРРЕКЦИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ВВЕДЕНИЕМ НАЦИОНАЛЬНЫХ БЛЮД И КОМПЛЕКСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПЕСТИЦИДОМ БАГИРА	154
24. KHANOVA M.N., MADJIDOVA Y.N. PARKINSONISM IN ACQUIRED HEPATOCEREBRAL DEGENERATION ...	164
25. ЧОРИЕВ Б.А., БЕКНАЗАРОВ Ж.Ш., БАХРИЕВ И.И. К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ АНТИТЕЛ К РАЗЛИЧНЫМ АНТИГЕНАМ	168
26. ЭРГАШЕВ Ш.Б., АШУРОВА Д.Т. ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ ИХ ТЕЧЕНИЯ, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН...	182

**ГЕНЫ СЕМЕЙСТВА SFRP КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ
ОНКОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**АБДИХАКИМОВ АБДУЛЛА НУСРАТИЛЛАЕВИЧ, ТУХТАБОЕВА
МУКАДДАС ТУХТАБАЕВНА, ГАФУР-АХУНОВ МИРЗА
АЛИЯРОВИЧ, ТУРДИКУЛОВА ШАХЛО УТКУРОВНА**

**Ташкентский областной филиал Республиканского
специализированного научно-практического центра Онкологии и
радиологии
Центр Передовых Технологий**

Ключевые слова: рак молочной железы, генетические исследования, гены семейства sfrp, онкомаркеры.

Известно, что злокачественные новообразования относятся к социально значимым заболеваниям. Рак молочной железы (РМЖ), в свою очередь, является одним из наиболее распространенных типов онкопатологии, причем наследственные формы РМЖ зачастую ассоциированы с высоким риском развития первично-множественных злокачественных опухолей. РМЖ является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и составляет 23% от всех первично выявляемых случаев рака и 14% в общей смертности от онкологических заболеваний [1, 2]. Эти новообразования характеризуются агрессивным течением, высокой смертностью и трудностью прогноза болезни.

К причинам быстрого роста заболеваемости РМЖ на сегодняшний день относят глобальную урбанизацию среды, старение населения, ухудшение общей экологической ситуации, техногенные катастрофы и все эти факторы ведут к наблюдаемому за последнее десятилетие, неуклонному росту числа онкологических заболеваний [3], включая первичных множественных злокачественных опухолей (ПМЗО). Под ПМЗО в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного двух или более новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные органы, например, молочные железы и яичники. Феномен ПМЗО может возникать в результате различных наследственных синдромов, которые являются результатом специфических наследственных мутаций, предопределяющих риск развития рака у 50% потомков, с поражением органов, ассоциированных с этими синдромами. Одним из самых распространенных семейных онкологических

заболеваний у женщин является наследственный РМЖ, частота встречаемости которого составляет 5-10% [4, 5].

Несмотря на то, что по темпам роста заболеваемости, РМЖ занимает лидирующее место среди злокачественных новообразований, реальных тестов для раннего выявления РМЖ до сегодняшнего дня не существует [6]. Проблема своевременного выявления рака молочной железы заключается не только в его бессимптомном развитии, но и в отсутствие надёжных маркёров, способствующих раннему выявлению неопластического процесса. По статистике, 80% больных самостоятельно случайным образом обнаруживают у себя опухоль, которая в половине случаев относится к распространенной стадии [7].

Основными задачами онкогеномики являются изучение молекулярных механизмов канцерогенеза и разработка оптимальных методов предупреждения, диагностики и мониторинга онкологических заболеваний. Одним из подходов к решению этой задачи является анализ эпигенетических характеристик генома опухолей.

Целью настоящего обзора явилось изучение генов-кандидатов семейства SFRP с точки зрения их потенциального применения в качестве эпигенетических маркеров злокачественных образований РМЖ.

В настоящее время разработан ряд методов, позволяющих выявлять аномальное метилированные локусы в геноме опухолевой клетки. Анализ маркеров метилирования является достаточно информативным инструментом молекулярно-генетической диагностики и мониторинга злокачественности новообразований.

Выраженная гетерогенность на клиническом, гистопатологическом и молекулярном уровнях привела к созданию многочисленных маркеров заболевания, которые, тем не менее, не всегда обеспечивают достаточный уровень эффективности диагностики. Это объясняет необходимость разработки более современных мультигенных панелей маркеров, в том числе и панелей маркеров метилирования. Современные исследования указывают на принципиальную возможность использования, как панелей маркеров, так и единичных маркеров метилирования в качестве прогностических и предиктивных при РМЖ.

Использование оптимизированного метода непредвзятого скрининга дифференциального метилирования геномов в исследованиях РМЖ привело к выявлению целого ряда новых методов, которые изучаются как с точки зрения участия в процессах канцерогенеза, так и с точки зрения диагностических приложений. Разработка и внедрение более современных протоколов скрининга дифференциального метилирования и характеристики новых маркеров аномального метилирования должны повысить эффективность создания систем диагностических маркеров РМЖ.

Молекулярно-генетические факторы возникновения РМЖ. Как большинство злокачественных опухолей, РМЖ имеют мультифакторную

природу. Большинство женщин с диагностированным РМЖ имеют спорадическое происхождение, а не унаследованную форму онкологии. Известно, что доля наследственного РМЖ составляет как минимум 10-15% случаев в общей структуре заболеваемости [4], что связано с присутствием генетических мутаций в одном из двух генов восприимчивости к РМЖ BRCA1 или BRCA2 [8]. Следует отметить, что мутации данных генов на популяционном уровне встречаются очень редко (1 на 400 индивидов) и ещё реже в спорадических формах этих заболеваний [9]. Редко РМЖ обусловлен другими наследственными синдромами [10].

В патогенезе РМЖ наряду с онкогенами не менее важную роль играют и гены опухолевой супрессии TSGs (Tumor Suppressor Genes) [11]. В основе инактивации TSGs, селективного роста злокачественно трансформированных клеток лежат генетические изменения, включая точечные мутации, делеции, перестройки, а также эпигенетические повреждения, влияющие на временной и пространственный контроль экспрессии гена без изменения в последовательности ДНК [3]. Эпигенетические механизмы обратимого изменения работы генома не затрагивают нуклеотидную последовательность ДНК. К наиболее известным эпигенетическим механизмам относится метилирование ДНК, посттрансляционная модификация ядерных белков (гистонов) и посттранскрипционная регуляция стабильности матричных РНК - мРНК [12]. Нарушения в функционировании эпигенетических механизмов контроля транскрипционной активности генома играют важную роль в процессе неопластической трансформации [13]. Под метилированием понимают обратимую химическую модификацию структуры ДНК путем присоединения метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида, где пара цитозин - гуанин последовательно располагаются в одной и той же цепи ДНК [14]. Метилирование ДНК является одним из основных механизмов контроля экспрессии генов, изменение структуры цитозина влияет на эффективность связывания транскрипционных факторов с регуляторными участками ДНК. В процессе неопластической трансформации часто наблюдается гиперметилирование цитозина в составе определенных локусов и это явление называется глобальным гипометилированием или равномерным снижением степени метилирования всего генома. Глобальное снижение степени метилирования геномной ДНК сопутствует патологической активации онкогенов и накоплению хромосомных aberrаций, в то время как, локальное гиперметилирование может сопровождаться угнетением активности генов TSGs и геномной нестабильностью [14].

Таким образом, диагностический потенциал аномального метилирования может быть использован для определения прогностических критериев развития РМЖ.

Исследование профилей метилирования генов, кодирующих компоненты онкогенного сигнального пути Wnt. Онкогенный сигнальный

каскад реакций Wnt служит для передачи сигнала с клеточной поверхности в ядро, где происходит активация транскрипционных программ, обеспечивающих клеточную пролиферацию и устойчивость к апоптозу [15]. Сигнальный путь Wnt играет критически важную роль в нормальном эмбриональном развитии и нарушения в его тонкой регуляции ассоциированы со множеством дефектов развития, а также многими новообразованиями, включая РМЖ [16].

Ген Wnt-1 был впервые открыт в 1989 году как протоонкоген, активируемый интеграцией вируса MMTV в опухоли молочной железы. Белки семейства Wnt обладают чертами, присущими факторам роста и представляют собой модифицированные гликопротеины молекулярной массой около 40 кДа [17]. Передача сигнала внутрь клетки по данному сигнальному пути запускается путем формирования комплекса Wnt с соответствующим рецептором либо с группой рецепторов на поверхности клетки. В настоящее время у человека идентифицированы 19 белков, принадлежащих к семейству Wnt, которые связываются с 15 рецепторами Fzd (Frizzled) и LRP (Low density lipoprotein Receptor-related Protein) [18]. Формируются так называемые сигнасомы, отвечающие за стабилизацию β -катенина (кофактора сигнального пути Wnt, задействованного в процессах дифференцировки, апоптоза и пролиферации), далее, накопленный β -катенин мигрирует в ядро и вступает во взаимодействие с ДНК-связывающими белками семейства Tcf/LEF, осуществляя взаимодействие с различными ядерными факторами, контролирующими специфические транскрипционные мишени [19]. Нарушения в функционировании данного сигнального каскада зависят от типа взаимодействующих с β -катенином белков [20] и является важным патогенетическим фактором при ряде заболеваний, в том числе онкологических.

Активирующие мутации сигнального пути Wnt широко распространены в ряде опухолей. Помимо мутаций нарушения передачи сигнала в каскаде реакций происходят через изменения экспрессии ряда белков, гены которых были подвержены эпигенетической трансформации. Доклинические исследования показали, что ингибирование сигнального пути Wnt приводит к терапевтическому эффекту в ряде Wnt-зависимых опухолей [21].

Аномалии метилирования в процессе канцерогенеза. В норме метилирование CpG-островков регулирует экспрессию генов. Механизм этого процесса заключается в том, что промоторные (регуляторные) регионы генов характеризуются накоплением большого количества CpG-пар.

Одним из наиболее ранних и часто встречающихся эпигенетических событий, наблюдаемых на начальных этапах развития опухолей различной локализации, является нарушение эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном их метилировании/диметилировании как одного, так и обеих аллелей, что позволяет дифференцировать определенные типы опухолей [22].

Эпигенетическая модификация регуляторных участков генов нарушает их взаимодействие с факторами транскрипции, блокируя эти участки с помощью белков (Methyl CpG binding proteins), специфично связывающихся с метилированными CpG-парами и, кроме того, вносит изменения в окружающий хроматин, переводя его в стабильно репрессированное состояние [23]. Это явление практически не наблюдается в нормальных тканях, и получило название аномального метилирования генов в опухоли.

В отличие от мутаций, изменение профилей метилирования ДНК, связанные с потерей экспрессии генов, происходят в определенном участке гена, например, в промоторной области или первом экзоне. К настоящему времени установлено, что метилирование генов ассоциировано с агрессивной формой опухоли и прогрессией заболевания [24]. Поскольку аномальное метилирование является одним из наиболее ранних событий в геноме трансформированной клетки, характер метилирования онко-ассоциированных генов способен обеспечить возможность диагностирования онкопатологии на самых ранних этапах ее возникновения, т.е. задолго до клинических признаков, что в свою очередь, позволит проводить меры своевременной превентивной терапии [24].

Таким образом, гены, подвергающиеся метилированию во время ранней фазы онкогенеза, являются потенциальными маркерами ранней диагностики рака. Гены, подвергающиеся метилированию в процессе прогрессии малигнизации, служат потенциальными прогностическими маркерами.

TSGs-гены защиты клеток против канцерогенеза РМЖ. Известно, что эпигенетические изменения ДНК обнаруживаются на начальных этапах канцерогенеза и играют важную роль в развитии онкологических заболеваний [25]. При злокачественных новообразованиях раковые клетки метастазируют в смежные нормальные ткани через кровоток, путем лимфокинеза или переносятся в полости тела. В этом процессе белки, кодируемые генами TSGs участвуют в механизмах, регулирующих клеточный рост, повреждение ДНК, апоптоз и метаболическую регуляцию [26]. Исследователями было обнаружено, что у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями происходит инактивация опухолевых супрессоров, а в последнее десятилетие был идентифицирован ряд классических TSGs, которые блокируются при потере гетерозиготности либо путем физической их делеции в геноме опухоли. В настоящее время доказано, что аномальное метилирование ДНК влияет на экспрессию TSGs на эпигенетическом уровне [27]. Потеря функций TSGs ведет к неустойчивости генома, что увеличивает восприимчивость к РМЖ [28]. В настоящее время доказано, что гиперметилирование островков CpG является механизмом инактивации TSGs раковых клеток [29].

Поскольку изменения профилей метилирования ДНК, в отличие от мутаций, связано с потерей экспрессии генов, и, как правило, происходит в определенном участке гена, это более часто встречающееся событие, чем структурное изменение генома [15]. Следует отметить, что аномальное метилирование регуляторных областей генов характерно для опухолей и практически никогда не встречается в нормальных тканях [30].

Белки Fz относятся к крупнейшему семейству рецепторных белков, сопряженных с G-белками (GPCR) [31], и, как было отмечено выше, являются рецепторами для семейства секретируемых липогликопротеинов Wnt [32]. Влияние Wnt/Fz-зависимой передачи сигнала на пролиферацию клеток определяет основную функцию этого сигнального пути: он неоднократно используется в развивающемся организме, отвечая за несколько программ раннего эмбрионального развития, а также за более поздние процессы органогенеза [33].

Во взрослом организме Wnt/Fz-зависимый сигнальный каскад в основном не используется, а некорректная активация данного каскада, например, в результате соматических мутаций его компонентов, ведет к неконтролируемому росту и возникновению онкологии во многих типах тканей, в том числе в молочной железе и яичниках [34]. В настоящее время показано, что половина случаев РМЖ связано с гиперактивацией Wnt-зависимого сигнального пути [35]. К этому семейству принадлежат представители рецепторных белков SFRP1-5 (secreted frizzled receptor protein), именно эти белки являются компонентом функционального значимого онкогенного сигнального пути Wnt [36], вовлеченного в процессы онтогенеза, пролиферации, дифференциации, апоптоза эмбрионных клеток и взрослых тканей. SFRP способны непосредственно связываться с Wnt, блокировать данный сигнальный путь. Было обнаружено, что связывание SFRP может приводить к отклонениям в активации Wnt [37], нарушениям регуляторных функций генов и переход их в TSGs [38].

Вместе с тем, гиперметилирование генов белков семейства SFRP было обнаружено при разных типах рака, в частности, при раке желудка – гиперметилирование SFRP2 [39], SFRP5 [40]; раке кишечника – SFRP4; SFRP1, SFRP2, SFRP4; при РЯ [41] и РМЖ [15] SFRP2.

Заключение. Установлено, что особую актуальность приобретает разработка и использование в клинической практике высокоинформативных прогностических и предиктивных молекулярно-генетических онкомаркеров с целью оценки рисков и возможности раннего диагностирования онкологии, выбора стратегии лечения и его эффективного контроля.

Список использованной литературы

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin.2011; 61: 69-90.

2. Ferlay J.S.I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base.2013.N11. International Agency for Research on Cancer, Lyon.<http://globocan.iarc.fr>. Accessed on 17 Aug 2014

3. Казубская Т.П., Ходырев Д.С., Пронина И.В., Ермилова В.Д., Паяниди Ю.Г., Чхиквадзе Н.В., Сельчук В.Ю., Брага Э.А., Логинов В.И. Метилирование генов-супрессоров в эпителиальных опухолях молочной железы и яичников, включая первично-множественные // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. - №1. – Том11. - С.69-74.

4. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. – Санкт-Петербург, 2007. – 211 с.

5. Nicoletto M.O., Donach M., De Nicolo A., Artioli G., Banna G. BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling. Cancer Treat Rev 2011. 27: 295-330.

6. Казубская Т.П., Логинов В.И., Ходырев Д.С., Ермилова В.Д., Паяниди Ю.Г., Чхиквадзе Н.В., Сельчук В.Ю., Брага Э.А. Метилирование генов RASSF1A, RAR β 2, SEMA3B в эпителиальных опухолях молочной железы, яичников и приполинеоплазии // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2012. - №1. - С.61-68.

7. Тамкович С.Н., Войцицкий В.Е., Лактионов П.П. Современные методы диагностики рака молочной железы // Биомедицинская химия. – 2014. - Том 60. - Выпуск 2. - С.141-160.

8. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 1998 Sep 4 [updated 2016 Dec 15]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018

9. Narod S.A., Foulkes W.D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. Nat Rev Cancer 2004; (9):665-676

10. Suh D.H., Kim M., Lee K.H., Eom K.Y., Kjeldsen M.K., Mirza M.R., Kim J.W. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2017. J Gynecol Oncol. 2018; 29(2):31.

11. Yang J., Chen L., Kong X., Huang T., Cai Y.D. Analysis of tumor suppressor genes based on gene ontology and the KEGG pathway. PLoS One. 2014; 10;9(9):107-202.

12. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. - №17(4/2). – С.805-832.

13. Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008;358(11):1148-1159.

14. Самсонов Р.Б., Раджабова З.А., Чебуркин Ю.В., Ключе В.А., Ткаченко Е.В., Малек А.В. Эпигенетические механизмы регуляции генной экспрессии в развитии плоскоклеточного рака головы и шеи:

терапевтические перспективы // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Выпуск 4. – Том 6. - С.35-44.

15. Москалев Е.,А., Бубнов В.В., Лебедев И.Н. Метилирование отдельных CpG-динуклеотидов в генах сигнального пути Wnt как потенциальный эпигенетический маркер злокачественных новообразований молочной железы // Медицинская генетика. – 2016. - №5. - С.18-23.

16. Gordon M.D., Nusse R. Wntsignaling: multiplepathways, multiple receptors, and multipletrans cription factors. J BiolChem. 2006; 11; 281(32): 22429-22433.

17. Куликова К.В., Кибардин А.В., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Значение сигнального пути Wnt для развития меланомы //СТМ. 2012.- №3. -С. 107-112.

18. MacDonald B.T., He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt-catenin signaling. Cold Spring HarbPerspect Biol. 2012;4(12):a007880.

19. Исаева А.В., Зима А.П., Шабалова И.П., Рязанцева Н.В., Васильева О.А., Касоян К.Т., Саприна Т.В., Латыпова В.Н., Берёзкина И.С., Новицкий В.В. β -Катенин: структура, функции и роль в опухолевой трансформации эпителиальных клеток //ВестникРАМН. – 2015. - №70 (4). - С.475-483.

20. Чуйкин И.А., Лянгузова М.С., Поспелов В.А. Сигнальные пути, определяющие пролиферативную активность эмбриональных стволовых клеток // Цитология. – 2007. – Том 49. - №5. - С.370-384.

21. Татарский В.В. Сигнальный путь Wnt: перспективы фармакологического регулирования // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Выпуск 1. – Том 3. - С.28-31.

22. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdenny A.M., Fridman M.V., Kazubskaya T.P., Dmitriev A.A., Braga E.A. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. Gene. 2016; 15;576(1 Pt 3):483-491.

23. Tang W, Wang C, Fu F, Chen Q. RhoBTB2 gene in breast cancer is silenced by promoter methylation. Int J Mol Med. 2014. 33(3):722-728.

24. Li Z., Guo X., Wu Y., Li S., Yan J., Peng L., Xiao Z., Wang S., Deng Z., Dai L., Yi W., Xia K., Tang L., Wang J. Methylation profiling of 48 candidate genes in tumor and matched normal tissues from breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2015; 149(3):767-779.

25. Skinner M.K., Manikkam M., Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. Trends EndocrinolMetab, 2010; 21, 214-222.

26. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011. 144: 646-674.

27. Sherr CJ (2004) Principles of tumor suppression. Cell 116: 235-246

28. Scully R., Livingston D.M. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. 2000. Nature 408: 429-243.

29. Smith I.M., Mithani S.K., Mydlarz W.K., Chang S.S., Califano J.A. Inactivation of the tumor suppressor genes causing the hereditary syndromes predisposing to head and neck cancer via promoter hypermethylation in sporadic head and neck cancers. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2010; 72, 44-50.
30. van Hoesel A.Q., Sato Y., Elashoff D.A. Assessment of DNA methylation status in early stages of breast cancer development. *Br J Cancer*. 2013;108(10):2033-2203.
31. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3(9):639-650.
32. MacDonald B.T., Tamai K., He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms and diseases. *Dev Cell*. 2009; 17(1):9-26.
33. Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:781-810.
34. Anitha P., Priyadarsini R.V., Kavitha K., Thiyagarajan P., Nagini S. Ellagic acid coordinately attenuates Wnt/betacatenin and NF-kappaB signaling pathways to induce intrinsic apoptosis in an animal model of oral oncogenesis. *Eur J Nutr*, 2013; 52, 75-84.
35. Катанаев В.Л. Внутриклеточная передача сигнала от Wnt-лигандов и сопряженных с G-белками frizzled рецепторов //Биохимия. – 2010. - Том 75. - Выпуск 12. - С.1642-1650.
36. Chung M.T., Lai H.C., Sytwu H.K. SFRP1 and SFRP2 suppress the transformation and invasion abilities of cervical cancer cells through Wnt signal pathway. *GynecolOncol*.2009. 112: 646-653.
37. Jacob F., Ukegini K., Nixdorf S. Loss of secreted frizzled-related protein 4 correlates with an aggressive phenotype and predicts poor outcome in ovarian cancer patients. *PloS one*, 2012. 7, 318-385.
38. Ozdemir F., Altinisik J., Karateke A., Coksuer H., Buyru N. Methylation of tumor suppressor genes in ovarian cancer. *ExpTher Med*, 2012. 4, 1092-1096.
39. Shin H., Kim J.H., Lee Y.S., Lee Y.C. Change in gene expression profiles of secreted frizzled-related proteins (SFRPs) by sodium butyrate in gastric cancers: induction of promoter demethylation and histone modification causing inhibition of Wnt signaling. *Int J Oncol*, 2012; 40, 1533-1542.
40. Zhao C., Ma H., Bu X., Wang W., Zhang N. SFRP5 inhibits gastric epithelial cell migration induced by macrophage-derived Wnt5a. *Carcinogenesis*, 2013. 34, 146-152.
41. Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Hassan Z.K., Sayed-Ahmed M.M., Abozeed W.N., Alsheikh A., Al-Rejaie S.S. Methylation of SFRPs and APC genes in ovarian cancer infected with high risk human papillomavirus. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(6):2719-2725.

ВЛИЯНИЕ ЭКДИСТЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Баев Артем Юрьевич^{1,2}, Чарышникова Оксана Станиславовна¹, Хасанов Ферузбек Алиаскар угли¹, Рахмедова Маннона Тулкин кизи¹, Юлдашева Нигора Хуснуллаевна³, Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна³, Сыров Владимир Николаевич³, Левицкая Юлия Владимировна^{1,2}

¹Центр Передовых Технологий при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан

²Национальный Университет Узбекистана, им. Мирзо-Улугбека

³Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова АН РУз
baev.a.yu@gmail.com,

Ключевые слова. Экдистен, митохондрии, окислительное фосфорилирование, иммобилизационный стресс

Экдистен – препарат метаболического типа действия, созданный на основе широко распространенного в растительном мире фитоэкдистероида экдистерона [1]. В последние годы установлено, что экдистен обладает способностью повышать адаптационные возможности организма к различным стрессорным воздействиям корректируя нарушенный обмен веществ и гомеостаз макроэргических фосфорных соединений [2]. Ранее роль экдистена как потенциального фармакокорректора измененного функционального состояния митохондрий, утрачивающих способность к нормальному осуществлению процесса окислительного фосфорилирования, изучалась при экспериментальном диабете в различных типах тканей [3,4]. Однако механизмы нормализующего влияния экдистена при иммобилизационном стрессе до сегодняшнего дня оставалось малоизученной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить действие экдистена на окислительное фосфорилирование митохондрий, а также на активность и стабильность некоторых мембранно-связанных ферментов митохондрий печени крыс при иммобилизационном стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Опыты проводили на крысах самцах, массой 180 - 200 г. Общую стресс-реакцию вызывали иммобилизацией животного в положение на спине продолжительностью 24 часа. Экдистен вводили животным орально в течение 10 дней до начала эксперимента в дозе 5 мг/кг.

Выделение митохондрий. Митохондрии из печени белых беспородных крыс выделяли методом дифференциального центрифугирования по Шнайдеру [5], используя в качестве среды выделения 0,25 М сахарозу, 1 мМ ЭДТА, 10 мМ трис-НСl, рН 7,4, как описано в [6].

Печень от одной крысы взвешивали, хорошо промывали в среде выделения, а затем продавливали через механический пресс. Последующую гомогенизацию проводили в 7-кратном объеме среды выделения, используя гомогенизатор Поттера-Эльвейема. Для удаления фрагментов ткани, неразрушенных клеток и ядер получившийся гомогенат центрифугировали при $600 \times g$ в течении 10 минут на центрифуге Sigma 3-18 KS (Sigma Zentrifugen, Германия). Супернатант отбирался в чистую пробирку и центрифугировался 18 минут при $6000 \times g$. Осадок (митохондрии) ресуспендировался в 500 μ л среды выделения без ЭДТА и помещался на лед для дальнейшего использования. Все процедуры проводились на льду для поддержания температуры не выше, чем $+4^\circ \text{C}$.

Измерение скорости дыхания и параметров окислительного фосфорилирования суспензии митохондрий методом полярографии. Измерение параметров окислительного фосфорилирования и скорости дыхания митохондрий производили при помощи системы микрореспирометра Mitocell S200 на базе закрытого платинового электрода Кларка (Strathkelvin Instruments, North Lanarkshire, Scotland), как описано в [7]. Оценка скорости дыхания изолированных митохондрий проводилась по Чансу [8] по метаболическим состояниям:

V_{sub} - скорость дыхания митохондрий в присутствии субстратов, но без АДФ; V_3 - дыхание, активированное добавлением АДФ; V_4 - скорость дыхания митохондрий в присутствии субстратов, после исчерпания АДФ; $V_{\text{СССР}}$ - скорость дыхания в присутствии разобщителя окислительного фосфорилирования СССР (карбонилцианид-м-хлорфенилгидразона).

Скорость потребления кислорода измерялась во времени, количество вносимого АДФ составляло 200 микромолей, СССР - 5 μ М. Параметр дыхательного контроля (ДК или **RC** – respiratory coefficient) рассчитывался как отношение метаболических состояний V_3 к V_4 (V_3/V_4), данный параметр характеризует сопряжение процессов окисления и фосфорилирования и варьирует в нормальных митохондриях от 3 до 15. АДФ/О (**P/O**) рассчитывался как отношение 200 микромолей вносимого АДФ (конвертируемого митохондриями в АТФ) к количеству кислорода (μ гр), затраченного во временной период окислительного фосфорилирования (V_3). Данный параметр характеризует эффективность фосфорилирования как процесса.

Измерения проводились в среде инкубации следующего состава: 120 mM KCl, 5 mM глутамата, 5 mM малата, 10 mM трис-HCl, 1 mM KH_2PO_4 , 1 mM ЭГТА, pH 7,1. Все измерения проводились при комнатной температуре (25°C), при непрерывном перемешивании.

Определение активности НАДН-дегидрогеназы (ДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Определение активности дегидрогеназ проводили в суспензии митохондрий, выделенных, как описано ранее, после замораживания и оттаивания. NADH-дегидрогеназную активность

определяли спектрофотометрически [9] (коэффициент молярной экстинкции $6,22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$). Сукцинатдегидрогеназную активность выявляли по интенсивности восстановления феррицианида калия [10]. Содержание белка определяли по биуретовому методу.

Статистический анализ. Статистический анализ и обработка записей экспериментов были сделаны в программе Origin 8,6 (Microcal Software Inc., Northampton MA). Результаты представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка. Изменения считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Экдистен предотвращает нарушения окислительного фосфорилирования митохондрий, вызванные иммобилизационным стрессом. Проведенные исследования показали, что у стрессированных животных наблюдается разобщение окислительного фосфорилирования, выражающееся в ингибировании скорости потребления кислорода в контролируемом состоянии (V_3) (в среднем на 30% по сравнению с контролем), отсутствии выраженного ответа на добавление разобщителя дыхания СССР и снижении значений дыхательного контроля на 60% по сравнению с контролем. В ответ на добавление АДФ скорость дыхания стрессированных животных увеличивается не более, чем в 2,5 раза, тогда как у контрольных животных в ответ на добавление того же количества АДФ дыхание митохондрий ускоряется практически в 5 раз (Рис. 1 и 2).

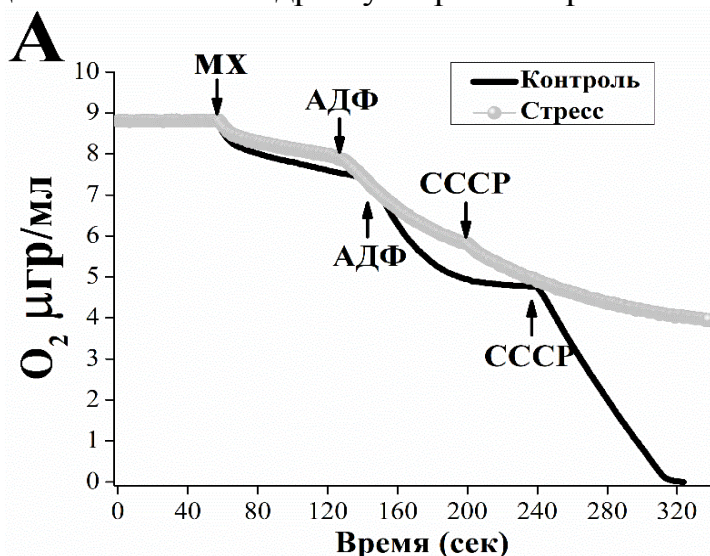


Рисунок 1. Влияние иммобилизационного стресса на скорость потребления кислорода митохондриями печени крыс ($n=21$).

При этом значение скорости дыхания митохондрий стрессированных животных в состоянии V_4 увеличивается практически в 2 раза по сравнению с контролем, более того в некоторых случаях состояние V_3 не переходило в метаболическое состояние V_4 , что говорит о полном разобщении процессов окисления и фосфорилирования. Тем не менее следует отметить, что эффективность окислительного фосфорилирования, оцениваемая по отношению АДФ/О, практически не изменялась.

Предварительное введение экдистена способствовало предотвращению негативных последствий стресса и приближению параметров митохондрий к контрольным значениям. Скорость субстратного дыхания была выше контрольных значений на 17,5%, но в то же время на 7% меньше по сравнению с группой стрессированных животных. В состоянии V_3 скорость потребления кислорода митохондриями крыс, предварительно получавших экдистен (леченые), была выше как контрольных значений (на 15%), так и в еще большей степени значений стрессированной группы (на 67%) (Рис. 3). В случае состояния V_4 этот показатель превышал контрольные значения более чем на 40%, но был на 25% меньше значений группы стрессированных животных.

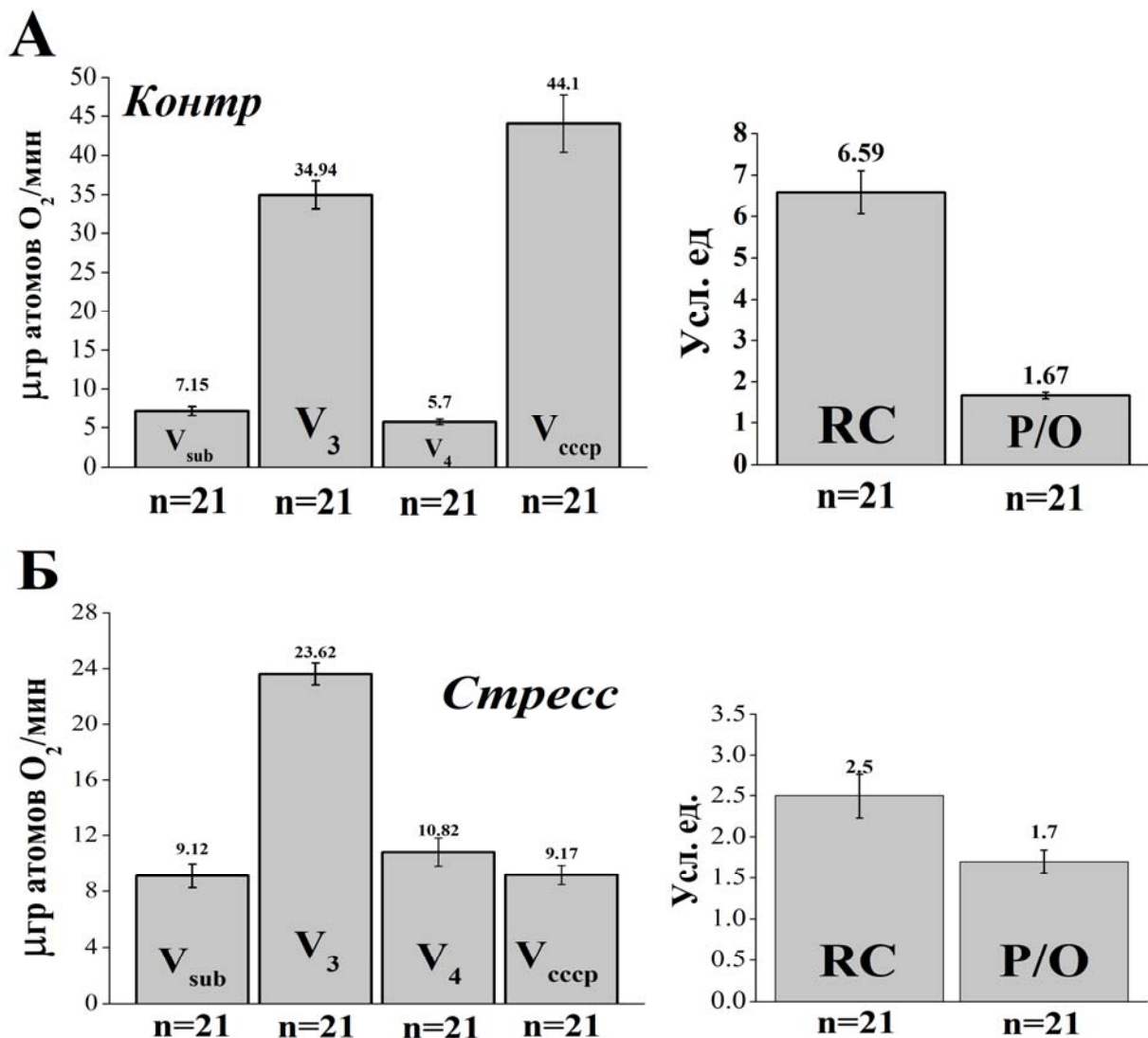


Рисунок 2. Функциональные состояния митохондрий в контроле (А) и при иммобилизационном стрессе (Б) (n=21).

Значение дыхательного контроля у животных леченой группы практически не отличалось от контрольных значений (меньше всего лишь на 5%), и превышало значение ДК стрессированных животных практически в

2,5 раза. При этом отношение АДФ/О в группе леченных животных в среднем на 8-10% превышало даже аналогичные значения в контрольной группе. Полученные данные позволяют говорить о наличии у экдистена достаточно выраженного профилактирующего эффекта в условиях иммобилизационного стресса.

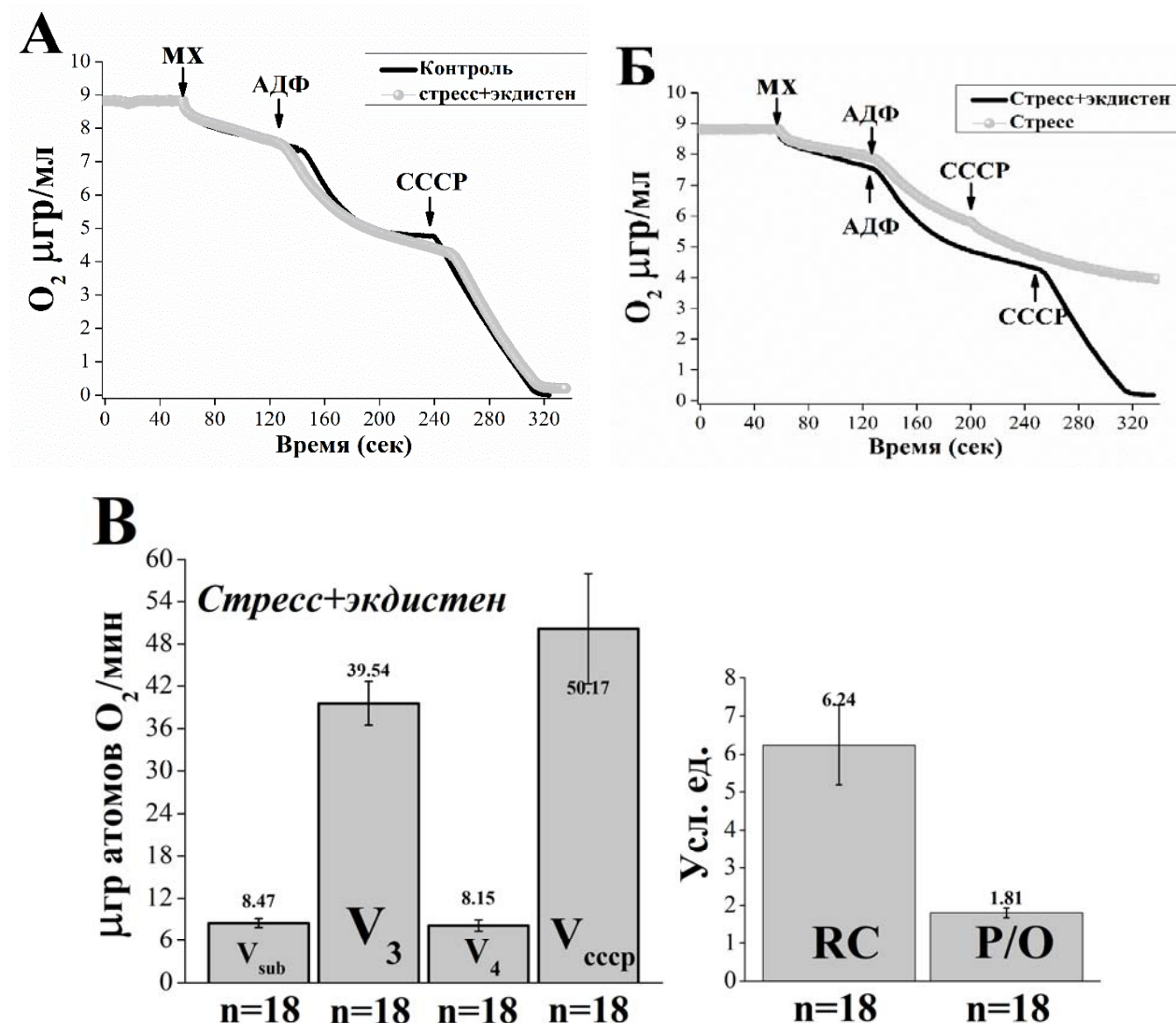


Рисунок 3. Протекторные эффекты экдистена в условиях иммобилизационного стресса (А, Б – записи экспериментов, В – статистический анализ функциональных параметров митохондрий в условиях превентивного использования экдистена) (n=21)

Способность экдистена предотвращать повреждения функционирования дыхательной цепи митохондрий, развивающиеся в результате иммобилизационного стресса, подтверждается и тем фактом, что у митохондрий леченых животных практически полностью восстанавливается способность отвечать на добавления как АДФ, так и разобщителя СССР, регистрируемая по активации потребления кислорода суспензией митохондрий: если у стрессированных животных добавление

АДФ приводит к активации дыхания только в 2,6 раза, то в случае превентивного использования экдистена дыхание в этих условиях активируется уже в 4,7 раза, что сопоставимо с контрольными значениями (в контроле АДФ ускоряет дыхание в 4,8 раза) (Рис. 3). О сохранении сопряженности окислительного фосфорилирования (а возможно и целостности мембраны) свидетельствует тот факт, что на фоне предварительного введения экдистена и последующего стресса скорость потребления кислорода в присутствии разобщителя стимулируется в 6,2 раза против контрольных значений 7,7, в то время как в условиях стресса стимуляции дыхания в ответ на добавления СССР не регистрируется вообще.

Эффект экдистена на начальные ферментные системы дыхательной цепи митохондрий при иммобилизационном стрессе. Не менее значимые данные, характеризующие экдистен как препарат, обладающий протекторными свойствами в условиях стресса, были получены при изучении активности таких важных ферментов дыхательной цепи митохондрий как НАД·Н–ДГ и СДГ (первый и второй комплекс дыхательной цепи). Так, после длительной иммобилизации крыс в положении на спине активность НАД·Н–ДГ по сравнению с контролем оказалась сниженной на 38,2% ($p < 0,02$), а активность СДГ была снижена еще больше - на 43,2% ($p < 0,02$). В обоих случаях резко ухудшались и качественные характеристики этих ферментов. Хорошо известно, что одной из причин пониженной активности ферментов дыхательной цепи митохондрий могут быть изменения в структурном сопряжении между фосфолипидами и белками мембран, проявляющиеся в их большей доступности энзиматическому воздействию фосфолипаз и протеаз. Подтверждением этому служат результаты экспериментов, в которых активность НАД·Н–ДГ и СДГ при инкубации «разобщенных митохондрий» из печени стрессированных крыс с фосфолипазой A_2 за одно и то же время снижается значительно больше, чем из митохондрий печени интактных крыс. Схожие данные по изменению активности НАД·Н–ДГ и СДГ получены и при инкубации митохондрий печени с трипсином. В том же случае, когда перед началом стрессорного воздействия на организм, животные получали экдистен, наряду с выраженной тенденцией к восстановлению окислительного фосфорилирования, отмечены и явные нормализующие сдвиги в восстановлении активности дыхательных ферментов в «разобщенных» митохондриях из печени. Кроме того, наблюдалось восстановление стабильности мембранно–связанных ферментов дыхательной цепи митохондрий. По-видимому, фосфолипиды и белки внутренней мембраны митохондрий печени стрессированных крыс, получавших экдистен, становятся более устойчивыми к действию фосфолипазы A_2 и трипсина, что обуславливается, скорее всего, улучшением сопряженности между фосфолипидами и белками мембран митохондрий.

Таким образом, полученные данные однозначно свидетельствуют о способности экдистена выступать в качестве превентивного протектора митохондрий в условиях иммобилизационного стресса.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF ECDYSTEN ON THE FUNCTIONAL STATE OF RAT LIVER MITOCHONDRIA DURING IMMOBILIZATION STRESS

**Baev A.Yu., Charishnikova O.S., Khasanov F. A., Rakhmedova M.T.,
Yuldasheva N.X., Khushbaktova Z.A., Syrov V.N., Levickaya Yu.V.**

Key words. Ecdysten, mitochondria, oxidative phosphorylation, immobilization stress.

In the study, we tested the influence of ecdysten on functional parameters of rat liver mitochondria during immobilization stress. It was shown that ecdysten prevents disorders of mitochondrial oxidative phosphorylation, caused by immobilization stress, which is confirmed by the fact that the mitochondria treated with ecdysten during the stress, almost completely restore the ability to respond to the addition of ADP, and the uncoupler CCCP. The respiratory control value of animals of experimental group (stress+ecdysten) did not differ from the values of control group (no stress, no ecdysten) and exceeded the value of the RC of stressed animals almost in 2.5 times. The P/O of the experimental group (stress+ecdysten) was even higher than values of control group on 8-10%. Further experiments showed that application of ecdysten normalizes the activity and stability of membrane-bound enzymes of the mitochondrial respiratory chain, which might be an explanation of its preventive activity on mitochondria during the stress. Thus, the obtained data clearly indicate the ability of ecdysten to act as a preventative protector of mitochondria in conditions of immobilization stress.

ХУЛОСА

ИММОБИЛЛАНГАН СТРЕСС ШАРОИТИДА КАЛАМУШ ЖИГАРИ МИТОХОНДРИЯЛАРИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ ФАОЛИЯТИГА ЭКДИСТЕННИНГ ТАЪСИРИ

**Баев А.Ю., Чарышникова О.С., Хасанов Ф. А., Рахмедова М.Т.,
Юлдашева Н.Х., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Левицкая Ю.В.**

Калит сўзлар: Экдистен, митохондриялар, оксидланишли фосфорилланиш, иммобилланган стресс шароити.

Иммобилланган стресс шароитида каламуш жигари митохондрияларининг функционал фаолиятига экдистенни профилактик қўллашнинг таъсири ўрганилди. Шу нарса аниқландики, экдистен иммобилланган стресс ёрдамида чақирилган оксидланишли фосфорилланиш жараёни бузилишларини бартараф этади, бу эса, стрессга қадар экдистен таъсир эттирилган ҳайвон митохондрияларида АДФ ва узувчи модда СССР

таъсирига жавоб кайтариш хусусиятининг тўла тикланиши билан исботланди. Бунда даволанаётган гуруҳ хайвонларининг нафас олиш коэффиценти бирлиги назоратдаги хайвонларикидан деярли фарқ қилмади, стрессдаги хайвонларникидан эса 2,5 баробар юқори бўлди. АДФ/О нисбати кўрсаткичи эса, хаттоки назоратдаги хайвонларникидан ҳам ўртача 8-10% га юқори бўлди. Оксидланишли фосфорилланиш жараёнининг тикланишини ифодаловчи тенденциялар билан бир қаторда, митохондрия нафас олиш занжирининг мембранага боғланган ферментлари активлиги ва барқарорлигининг тикланишида яққол нормаллаштирувчи силжишлар кузатилди. Шундай қилиб, олинган маълумотлар экдистенни иммобилланган стресс шароитида митохондрияларнинг профилактик ҳимояловчиси сифатида намоён бўлиш хусусиятини тасдиқлайди.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Syrov V. N. [Phytoecdysteroids: their biological effects in the body of higher animals and the outlook for their use in medicine] // Eksp Klin Farmakol. – 1994. – V. 57, № 5. – pp. 61-6.
2. Chermnykh N. S., Shimanovskii N. L., Shutko G. V., Syrov V. N. [The action of methandrostenolone and ecdysterone on the physical endurance of animals and on protein metabolism in the skeletal muscles] // Farmakol Toksikol. – 1988. – V. 51, № 6. – pp. 57-60.
3. Tashmukhamedova M. A., Almatov K. T., Syrov V. N., Sultanov M. B., Abidov A. A. [Effect of phytoecdysteroids and anabolic steroids on liver mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in alloxan diabetic rats] // Nauchnye Doki Vyss Shkoly Biol Nauki. – 1985. № 9. – pp. 37-9.
4. Tashmukhamedova M. A., Almatov K. T., Syrov V. N., Sultanov M. B., Abidov A. A. [Comparative study of the effect of ecdysterone, turkesterone and nerobol on the function of rat liver mitochondria in experimental diabetes] // Vopr Med Khim. – 1986. – V. 32, № 5. – pp. 24-8.
5. Hogeboom G. H., Schneider W. C., 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. – pp. 619-35.
6. Baev A. Y., Negoda A., Abramov A. Y. Modulation of mitochondrial ion transport by inorganic polyphosphate - essential role in mitochondrial permeability transition pore // J Bioenerg Biomembr. – 2017. – V. 49, № 1. – pp. 49-55.
7. Baev A. Y., Elustondo P. A., Negoda A., Pavlov E. V. Osmotic regulation of the mitochondrial permeability transition pore investigated by light scattering, fluorescence and electron microscopy techniques // Analytical Biochemistry. – 2018. – V. 552. – pp. 38-44.
8. Chance B., Williams G. R. A simple and rapid assay of oxidative phosphorylation // Nature. – 1955. – V. 175, № 4469. – pp. 1120-1.

9. Sharova I. V., Vekshin N. L. [Rotenone-insensitive NADH oxydation in mitochondrial suspension occurs by NADH dehydrogenase of respiratory chain fragments] // Biofizika. – 2004. – V. 49, № 5. – pp. 814-21.

10. Thorn M. B. Inhibition by malonate of succinic dehydrogenase in heart-muscle preparations // Biochem J. – 1953. – V. 54, № 4. – pp. 540-7.

УДК 615.015

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ШЛЕМНИКА ИСКАНДЕРИЙ

**Исмаилова Пазаат Лутпуллаевна, Муратова Шахноза Хакимбаевна,
Исмаилова Мохинур Гафуровна. mgf5544@mail.ru**

**Узбекский химико-фармацевтический научно-исследовательский
институт им.А.Султанова (УзКФИТИ)**

Несмотря на то, что арсенал современных седативных средств достаточно широк, проблема изыскания новых средств из растительного сырья, оказывающих многостороннее воздействие на основное звено патогенеза заболеваний, обладающих малой токсичностью, не проявляющих побочного действия, остается весьма актуальной. Несомненными преимуществами этой группы препаратов является сродство действующих веществ к организму человека, а также практическое отсутствие побочных эффектов. Благодаря своим положительным характеристикам препараты растительного происхождения все чаще стали применяться в медицинской практике [1,2].

Растения рода Шлемника (*Scutellaria*) из семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), в частности, Шлемник байкальский (*Scutellaria baicalensis*) являются одними из наиболее широко используемых лекарственных растений седативного действия, применяются как успокаивающие средства при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах в виде настоев, настоек и экстрактов. В тибетской и китайской народной медицине целительные свойства Шлемника байкальского, как седативного, гипотензивного, сосудорасширяющего, антиоксидантного, антисклеротического и общеукрепляющего средства известны с глубокой древности [1].

В настоящее время препараты Шлемника байкальского широко используются в народной и официальной медицине многих стран мира. На территории нашей Республики тоже произрастают аналоги такого рода растения, как Шлемник Искандери (*Scutellaria Iscanderi*). В результате изучения химического состава данного растения было выявлено, что по химическому составу они схожи с Шлемником байкальским [2].

Учитывая вышеизложенное, целью **настоящих исследований** явилось изучение острой токсичности и фармакологической активности сухого экстракта, полученного из травы Шлемника Искандери.

Материалы и методы исследований. Изучение острой токсичности сухого экстракта проводили по общепринятой методике [3,4], на белых беспородных мышах (самках) в количестве 18 голов, массой тела 19-21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. Для проведения эксперимента из сухого экстракта приготовили 25% водный раствор из расчета 1000мг +4мл H₂O. Животных разделили на 3 группы по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутрижелудочно вводили 25 % водный раствор сухого экстракта Шлемника Искандери в возрастающих дозах.

1 группа (6 мышей)- внутрижелудочно в дозе 500мг/кг (0,4мл);

2 группа (6 мышей) - внутрижелудочно в дозе 750мг/кг(0,6мл);

3 группа (6 мышей) – внутрижелудочно в дозе 1000 мг/кг (0,8мл);

Далее животных 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 14 дней опыта. При этом регистрировали показатели внешнего вида (состояние шерстного и кожного покрова, слизистых оболочек и т.д.); функционального состояния (выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель) и поведения. Далее ежедневно в течение 2-х недель в условиях вивария наблюдали за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, реакцией на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями животных всех групп. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище.

Результаты исследования приведены в таблице 1. Изучение седативной **активности** сухого экстракта Шлемника Искандери проводили на белых мышах массой тела 20-23г. Для оценки **седативного эффекта** изучили влияние препарата на двигательную активность (ДА) и продолжительность сна, вызванного препаратом снотворного действия этиминала натрия. В качестве препарат сравнения использовали раствор пустырника. Исследование влияния сухого экстракта Шлемника Искандери на **двигательную активность** мышей проводили помещая мышей в клетку, разделенную линиями на 4 сектора [5]. Наблюдали за количеством передвижений мышей из одного сектора в другой в течение 1 минуты до введения испытуемого раствора и через 1 ,2 ,3, 4 и 5 час воздействия испытуемых растворов. Препараты опытным животным вводили в виде 10% водного раствора, в дозах 5 мл/кг (0,1мл/20 г), 10 мл/кг (0,2 мл/20г), 20 мл/кг (0,4мл/20 г). Контрольной группе животных вводили

очищенную воду. В качестве препарата сравнения использовали 10% водный раствор пустырника в тех же дозах.

Влияние раствора сухого экстракта Шлемника Искандарии на **продолжительность сна** проводили на мышах самцах массой 18-22 г. По 5 животных, разделенных на 3 группы. Седативные средства, как правило, удлиняют продолжительность сна, вызываемого снотворными препаратами. Исходя из этого, изучалось влияния раствора Шлемника Искандери на снотворное действие этаминала натрия. Известно, что этаминал натрия вызывает сон вследствие угнетения основных функций ствола головного мозга. Эксперименты проведены в 3 сериях опытов, в которых препарат вводился в разных дозах: 0,2 и 0,4 мл на мышь внутрь. Этаминал натрия инъецировали в дозе 40 мг/кг внутривенно.

Результаты и обсуждения. Изучение острой токсичности показало хорошую переносимость препарата, так как при пероральном введении даже в максимальной дозе не наблюдается гибели животных (Таблица 1). Отсутствие влияния препарата на прирост массы тела опытных животных, также говорит о хорошей переносимости. Вычисление показателей острой токсичности из-за отсутствия погибших животных после перорального введения препаратов оказалось не возможным, что свидетельствует об отсутствии токсичности в диапазоне доз 0,4-0,8 мл/кг, поэтому предполагается $LD_{50} > 1\ 000\text{мг/кг}$ (Таблица 2).

Таблица 1.

**Результаты токсического действия раствор сухого экстракта
Шлемника Искандери**

№ Груп.	Доза	Результат
1	0,4 мл/кг	После введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставания в росте не наблюдалось. Также не наблюдалось гибели мышей в течение всего периода опыта.
2	0,6 мл/кг	После введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывали, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях

		мышей изменений не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте не наблюдалось. Также не наблюдалось гибели мышей в течение всего периода опыта.
3	0,8 мл/кг	После введения препарата у мышей наблюдалась кратко - временная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30-40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы. На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители оставались в норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей не отставали в развитии. Не наблюдалась гибели мышей в течение всего периода эксперимента.

Таблица 2

Результаты изучения показателей острой токсичности сухого экстракта Шлемника Искандери

Группа животных	Доза		Способ введения	Количество мышей погибшие / всего
	мг/кг	мл		
1	500	0.4	Peros	0 / 6
2	750	0,6	Peros	0 / 6
3	1 000	0,8	Peros	0 / 6
ЛД ₅₀ > 1 000 мг/кг				

Полученные результаты эксперимента свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, так как при пероральном введении даже в максимальной дозе не наблюдается гибели животных. Отсутствие влияния препарата на прирост массы тела опытных животных, также говорит о хорошей переносимости. Согласно классификации токсичности веществ сухой экстракт Шлемника Искандери относится к V классу токсичности – практически нетоксичным.

Изучение влияния раствора Шлемника Искандери на **двигательную активность** белых мышей показало, что во всех изученных дозах отмечалось угнетение ДА. Если в контрольной группе максимальное снижение ДА составило 13%, то на фоне Шлемника Искандери в дозах от 0,2 до 0,4 мл/мышь процент снижения составил от 30 до 50% соответственно вводимой дозе. Время наступления максимального снижения ДА под действием

Шлемника Искандери в дозе 0,2мл было в 1-м часе и продолжалось более 5-ти часов, увеличением вводимой дозы до 0,4 мл/мышь было на 3-м часе и превысило по длительности предыдущую дозу. Действие аналогичным образом полученного раствора пустырника сопровождалось снижением максимальной ДА на 3-м и 2-часе после введения препарата соответственно дозам 0,2 и 0,4мл/мышь. Сравнение полученных результатов свидетельствует о том, что эффект Шлемника Искандери наступает раньше, чем действие пустырника. Вместе с этим снижение двигательной активности как показатель успокаивающего эффекта Шлемника Искандери превосходит применяемый в клинике эффект раствора пустырника (Таблица 3).

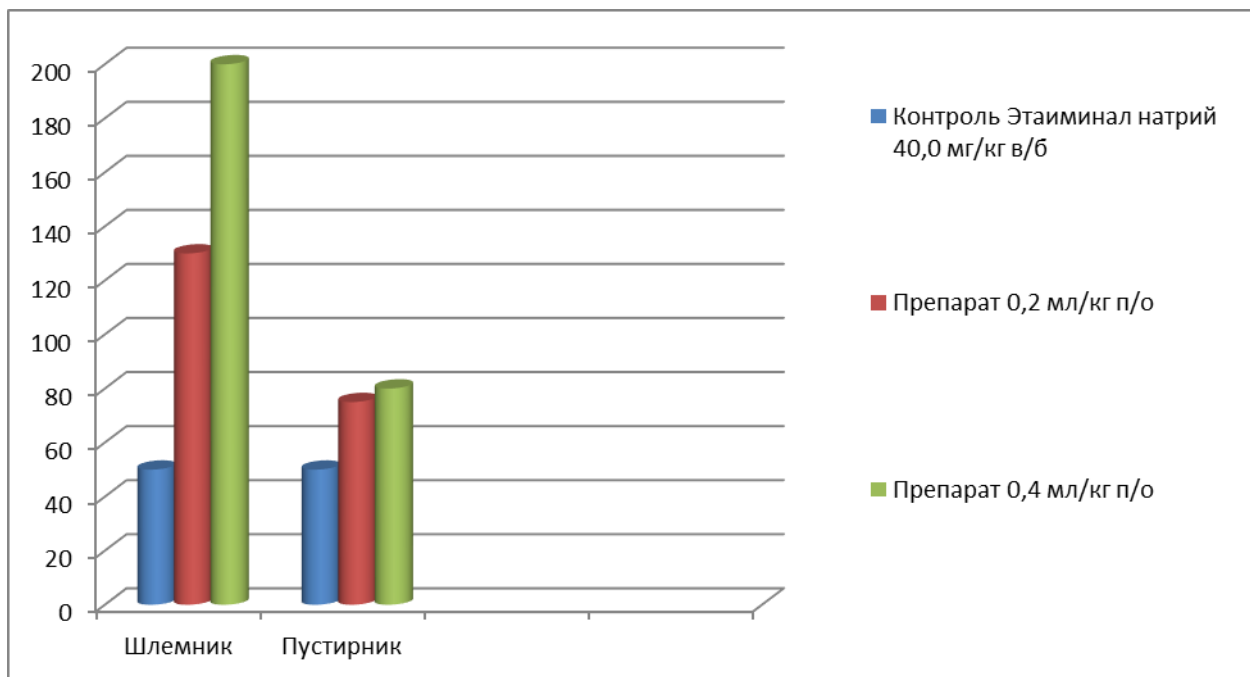
Таблица 3

**Влияние Ш. Искандера и пустырника (0.2 и 0.4 мл/мышь)
на двигательную активность белых мышей**

№ групп	Доза мл/мышь	Число пересечений за 1 мин в опыте (Исходный)	ДА после введения препаратов через:					Максимальный % снижения двигательной активности
			1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
1	Контроль (дист. Вода 0.5 мл)	17,5	18,7	17,0	15,1	15,0	14,6	17,5-14,6=2,29 (13%)
2	Шлемник Искандери 0.2 мл	12,3	8,6	8,8	8,7	9,2	9,5	12,3-8,6=3,7 (30%)
3	Шлемник Искандери 0.4 мл	18,14	10,7	10,0	9,1	9,5	9,6	18,14-9,1=9,0 (50%)
4	Пустырник 0.2 мл	15,1	13,9	12,8	10,8	12,0	13,4	15,1-10,8=4 (29%)
5	Пустырник 0.4 мл	14,4	13,0	10,0	12,0	12,8	12,0	14,4-10,0=4,4 (31%)

Следовательно можно предположить, что по времени и продолжительности действия, а также по степени эффекта раствор Шлемника Искандери проявляет успокаивающее (седативное) действие несколько превосходящее эффект раствора пустырника.

Влияние раствора сухого экстракта Шлемника Искандери на продолжительность сна вызываемого этаминалом натрия приводится в диаграмме 1.



Как видно из данных, приведенных в диаграмме 1, при введении Шлемника Искандери в дозах 0,2 и 0,4 мл/мышь внутрь, наблюдалась следующая картина: от дозы 0,2 мл/мышь сон удлинился до 127 мин (5 из 5), а от дозы 0,4 мл/мышь – до 205 мин (5 из 5), т.е. в 2 и 4 раза больше чем у контрольных групп, у которых сон отмечался у 5 мышей из 5, а средняя продолжительность сна составила 56 мин. (диаг.1). Сравнительное изучение влияния пустырника на этаминаловый сон в дозах 0,2 и 0,4 мл/мышь внутрь выявлена следующая картина: от дозы 0,2 мл/мышь сон удлинился до 80 мин (5 из 5), а от дозы 0,4 мл/мышь до 97 мин (5 из 5), т.е. в 1,4 и 1,7 раза больше чем у мышей контрольной группы. (см.диаг.1)

На основании полученных результатов, можно предположить, что в механизме успокаивающего действия раствора Шлемника Искандери, подобно эффекту раствор пустырника, опосредовано влиянием на функции стволовых структур головного мозга животных. В этой серии опытов в равной дозе раствор Шлемника Искандера по потенцированию продолжительности снотворного действия этаминала натрия превосходит воздействие раствора пустырника.

Выводы:

1. Изучение острой токсичности показало, что препарат «Шлемник Искандерий» сухой экстракт обладает хорошей переносимостью, так как не

вызывает гибели животных при пероральном введении даже максимальной дозы. Отсутствие влияния препарата на прирост массы тела опытных животных, также свидетельствует о хорошей переносимости. Выявлено, что согласно классификации токсичности веществ сухой экстракт Шлемника Искандери относится к V классу токсичности –практически нетоксичным.

2. Изучение седативной активности препарата показало наличие достоверной седативной активности, более выраженной, чем у препарата сравнения-раствор пустырника. Сухой экстракт Шлемника Искандерий угнетает двигательную активность мышей, превосходя действие пустырника.

3. Сухой экстракт Шлемника Искандерий усиливает снотворное действие стволового наркотика этаминала натрия. По времени и продолжительности действия, а также по степени эффекта проявляет успокаивающее (седативное) действие несколько превосходящее эффект раствора пустырника.

РЕФЕРАТ

Изучение токсичности и фармакологической активности сухого экстракта Шлемника Искандери

Исмаилова П.Л., Муратова Ш.Х., Исмаилова М.Г.

В настоящей статье представлены данные доклинических исследований по изучению острой токсичности и седативной активности нового отечественного препарата - сухого экстракта Шлемника Искандерий. Исследования параметров острой токсичности и седативной активности проводили в опыте на белых мышах массой 18-22г. В результате исследования выявлено, что сухой экстракт Шлемника Искандерий обладает хорошей переносимостью, так как не вызывает гибели опытных животных при пероральном введении даже максимальной дозы. Установлено, что согласно классификации токсичности веществ сухой экстракт Шлемника Искандери относится к V классу токсичности–практически нетоксичным. Изучение седативной активности препарата показало наличие достоверной седативной активности, более выраженной, чем у препарата сравнения-раствор пустырника. Сухой экстракт Шлемника Искандерий угнетает двигательную активность подопытных животных и усиливает снотворное действие стволового наркотика этаминала натрия. По времени и продолжительности действия, а также по степени эффекта проявляет успокаивающее (седативное) действие несколько превосходящее эффект препарата сравнения - раствора пустырника.

ХУЛОСА

Искандар Кўкамарон куруқ экстрактининг ўткир захарлилиги ва фармакологик фаоллигини ўрганиш

Исмаилова П.Л., Муратова Ш.Х., Исмаилова М.Г.

Ушбу мақолада илк маротаба Искандар Кўкамарон ўтидан олинган куруқ экстрактининг ўткир захарлилиги ва фармакологик фаоллиги ўрганилди. Тадқиқотлар лаборатория шароитида оғирлиги 18-22 гр бўлган оксичконларда ўтказилди. Олиб борилган изланишлар шуни кўрсатдики Искандар Кўкамарон куруқ экстракти умуман захарсиз эканлиги, хатто максимал дозада, перорал юборилганда ҳам хайвонларда ўлим ҳолати кузатилмаганлиги аниқланилди. Ўрганилаётган препаратнинг седатив (тинчлантирувчи) таъсири Арислон куйруқ куруқ экстрактига таққослаб ўрганилди. Бунинг учун препаратни хайвонларнинг ҳаракат фаоллигига, уйқу давомийлигига ва самарадорлик даражасига таъсири тажрибаларда текширилди. Олинган натижалардан маълум бўлишича Искандар Кўкамарон куруқ экстракти седатив фаоллиги жихатидан Арислон куйруқ куруқ экстрактига нисбатин анча юқори эканлиги маълум бўлди.

SUMMARY

The study of the toxicity and pharmacological activity of dry extract of SCUTELLARIA ISCANDARIA L.

Ismailova P.L., Muratova Sh.Kh., Ismailova M.G.

This article presents data from preclinical studies of acute toxicity and sedative activity of a new domestic drug - dry extract of SCUTELLARIA ISCANDARIA L. Studies of the parameters of acute toxicity and sedative activity were carried out in an experiment on white mice weighing 18-22g. As a result of the study, it was found that the dry extract of SCUTELLARIA ISCANDARIA L. is well tolerated, since it does not cause the death of experimental animals when administered orally, even the maximum dose. It was established that, according to the classification of toxicity of substances, dry extract of SCUTELLARIA ISCANDARIA L. belongs to the V class of toxicity — practically non-toxic. A study of the sedative activity of the drug showed the presence of reliable sedative activity, more pronounced than that of the reference drug — motherwort solution. Dry extract of SCUTELLARIA ISCANDARIA L. in habits the motor activity of experimental animals and enhances the hypnotic effect of the stem drug sodium etilamin natrii. In terms of time and duration of action, as well as in degree of effect, it has a calming (sedative) effect, slightly superior to the effect of the comparison drug, motherwort solution.

Литература

1. Першина О.В., Суслов Н.И., Пашина В.Г., Литвиненко В.И., Понова Т.П. Некоторые фармакологические свойства препаратов из надземной части *Scutellaria baicalensis* Georgi // Растительные ресурсы. 1998. Т. 34. Вып. 3. С. 83-87 .

2. Исмаилова П.Л., Тошев Г.К., Исмаилова М.Г. «Определение количественного содержания флавоноидов, дубильных веществ в надземной части и настойке *Scutellaria Iscanderi*». Фармацевтический журнал № 4, 2016г, с 62-65.
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. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
5. Kilfoil T., Michel A., Montgomery D., Whiting R. /Effect of anxyolyic and anxyogenic drugs on exploratory activity a simple model of anxiety in mice. //Psychopharmacology,1989,v.28,No9,p.901-905
6. Стефанов А.В . Доклинические исслдования лекарственных средств, Киев 2002, с. 91

УДК: 616.33 - 002.44 - 001.57 (083.3) - 06 - 089.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫБОРА ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

**Мавлянов Алимбой Раззакович, Алимов Сухроб Усмонович, Кадилов
Равшан Хусанович, Мавлянов Жахонгир Алимбоевич.
dr.sukhrob@mail.ru**

Ташкентская медицинская академия

В работе рассмотрены 155 больных осложненной гастродуоденальной язвой с учетом вида оперативного вмешательства. Методами математической статистики выявлены наиболее информативные признаки для каждого оперативного вмешательства. На основе этих признаков для каждого вида оперативного вмешательства построены прогностические правила, позволяющие с высокой точностью предсказать исход оперативного вмешательства. Разработан программный продукт, позволяющий выбрать оптимальный вид оперативного вмешательства.

Ключевые слова: гастродуоденал язва, операция, математический метод.

ГАСТРОДУОДЕНАЛ ЯРАСИ БЎЛГАН БЕМОРАЛДАРДА ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТИНИ ТАНЛАШНИНГ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШИ

**Мавлянов Олимбой Раззакович, Алимов Сухроб Усмонович, Қодиров
Равшан Хусанович, Мавлянов Жахонгир Олимбоевич.**

Тошкент тиббиёт академияси

Тадқиқот гастродуоденал яраси бўлган 155 беморда жаррохлик амалиёти туруни ҳисобга олган ҳолда текширилди. Математик таҳлиллар усули ёрдамида ҳар бир жаррохлик амалиёти учун энг муҳим белгилар аниқланди. Ушбу белгилар, жаррохлик амалиётини ўтказганда кутиладиган натижани юқори аниқликда прогноз қилиш имконини беради. Жаррохлик амалиётини мақбул туруни танлаш учун дастурий маҳсулот ишлаб чиқилди.

Таянч иборалар: гастродуоденал яра, оператив амалиёт, математик усул.

MATHEMATICAL MODELLING OF THE CHOICE OF SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH COMPLICATED GASTRODUODENAL ULCER

Alimboy Mavlonov Razzakovich, Suxrob Alimov Usmonovich, Ravshan Kadirov
Xusanovich, Jakhongir Mavlonov Aliboyevich
Tashkent medical academy

This work was undertaken to study 155 patients with complicated gastroduodenal ulcer in relation to the type of operative intervention. Methods of mathematical statistics were used for definition of more informative parameters for each type of operative intervention. On the basis of these signs for every type of operative method the prognostic rules were determined allowing to predict the outcome of operative intervention with high accuracy. The programme has been developed for choice of optimal type of operative intervention.

Key words: *gastroduodenal ulcer, operative method, mathematical method.*

Введение. Эффективность оперативных вмешательств во многом оценивается по их результатам в отдаленные сроки. До сих пор продолжаются исследования над выявлением новых достоверных количественных и качественных критериев прогноза для снижения частоты осложнений после различных видов оперативных вмешательств. Анализ литературы показывает, что причины развития различных осложнений у больных с осложненной гастродуоденальной язвой после операции в основном связаны с выбором неадекватного оперативного вмешательства [1, 2, 5, 8]. Причина осложнений и летальности лежит не только в технических погрешностях, но и, что немаловажно, в глубоких функциональных нарушениях различных органов и систем, требующих серьезной предоперационной и послеоперационной коррекции [2, 4]. При выборе оперативного вмешательства основываются на клинико-anamnestических данных [7, 9], которые недостаточны для полноценной оценки исходного состояния больных. Не учитываются адаптивно-приспособительная способность организма, состояние метаболизма. На наш взгляд без учета клинико-anamnestических, инструментальных, метаболических данных и их взаимосвязи невозможно разработать объективные критерии выбора патогенетически обоснованного хирургического вмешательства у больных с осложненной гастродуоденальной язвой.

Экспериментальная часть. Целью нашего исследования явилась оценка прогностической значимости клинико-метаболических показателей у больных с осложненной гастродуоденальной язвой при различных оперативных вмешательствах, а также разработка на их основе критериев прогнозирования и выбора хирургического вмешательства с применением методов математического моделирования. В настоящее время в клинике

используются в основном следующие виды хирургического лечения осложненной гастродуоденальной язвы: резекция 2/3 желудка по Бильрот-I, резекция 2/3 желудка по Бильрот-II (традиционный), ваготомия с дренирующими желудок операциями, модифицированный способ резекции желудка по Бильрот-II. И, естественно, встает вопрос, какому виду оперативного вмешательства необходимо отдать предпочтение. Для ответа на этот вопрос, на основании клинико-анамнестических, инструментальных и биохимических показателей, было проведено математическое моделирование прогностического правила для каждого вида оперативного вмешательства. При этом учитывался темп восстановления функциональных показателей в отдаленные сроки после различных оперативных вмешательств.

Для этого исходный массив данных x_{ij} (i – количество больных, $i=155$; j – количество клинических признаков, $j=1,37$) был разбит на группы в зависимости от вида оперативного вмешательства. Далее, на основе каждой из этих групп были составлены 2 подгруппы, в которые вошли анализы больных, полученные на момент “до оперативного вмешательства”. При этом подгруппы были организованы в зависимости от исхода. К полученным таким образом подгруппам был применен метод наименьших квадратов с целью определения прогностических уравнений для каждого вида оперативного вмешательства [3].

Выбор метода наименьших квадратов при построении решающих правил обусловлен тем обстоятельством, что он позволяет получить наилучшие несмещенные оценки параметров модели в классе линейных функций. Этот метод всесторонне изучен и достаточно просто реализуется в виде программ для расчетов оценок параметров моделей.

Главным, при проведении расчетов является выделение из всего рассматриваемого класса признаков (37) наиболее значимых при тех или иных видах оперативных вмешательств.

В результате удалось сузить признаковое пространство для каждого вида хирургического вмешательства. На основе этих информативных характеристик построены линейные интегральные характеристики для выбора вида хирургического вмешательства у больных с осложненной гастродуоденальной язвой. Эти прогностические уравнения имеют следующий вид:

$$P_{\text{Бильрот-I}} = - 0,689 \cdot X_2 - 0,013 \cdot X_6 - 1,010 \cdot X_7 + 0,014 \cdot X_8 + 0,033 \cdot X_9 - 0,038 \cdot X_{10} - 0,261 \cdot X_{13} + 26,693 \cdot X_{14} - 0,004 \cdot X_{16} + 0,012 \cdot X_{17} + 0,017 \cdot X_{19} - 0,314 \cdot X_{20} - 0,314 \cdot X_{27} + 0,415 \cdot X_{28} + 0,363 \cdot X_{32}$$

$$P_{\text{Бильрот-II трад.}} = - 0,005 \cdot X_1 + 0,938 \cdot X_2 + 0,252 \cdot X_3 + 0,697 \cdot X_4 - 1,407 \cdot X_5 - 0,032 \cdot X_6 - 1,844 \cdot X_7 + 0,012 \cdot X_8 - 0,013 \cdot X_9 + 0,040 \cdot X_{10} + 0,023 \cdot X_{11} + 0,486 \cdot X_{13} + 0,527 \cdot X_{14} - 0,158 \cdot X_{15} + 0,001 \cdot X_{17} - 0,125 \cdot X_{18} + 0,010 \cdot X_{19} - 0,028 \cdot X_{20} - 0,245 \cdot X_{27} + 0,150 \cdot X_{28} + 0,192 \cdot X_{32} + 0,041 \cdot X_{33}$$

$$P_{\text{Бильрот II модиф.}} = - 2,279 + 0,080 \cdot X_3 - 1,107 \cdot X_4 + 2,580 \cdot X_5 + 0,288 \cdot X_7 + 0,018 \cdot X_8 - 0,049 \cdot X_{11} + 0,091 \cdot X_{17}$$

$$P_{\text{ваготомия} + \text{ДЖО}} = -1,078 + 0,023 \cdot X_1 + 0,304 \cdot X_2 - 0,370 \cdot X_3 + 0,525 \cdot X_4 + 1,543 \cdot X_5 - 0,014 \cdot X_6 - 0,034 \cdot X_8 + 0,104 \cdot X_9 - 0,056 \cdot X_{10} - 0,047 \cdot X_{11} + 0,976 \cdot X_{12} - 0,645 \cdot X_{13} + 55,894 \cdot X_{15} + 0,156 \cdot X_{17}$$

где X_1 - показатель N-ацетилтрансферазы (1 – 0-9%, 2 – 10-19%, 3 – 20-29%, 4 – 30-39%, 5 – 40-49%, 6 – 50-59%, 7 – 60-69%, 8 – 70-79%, 9 – 80-89%, 10 – 90-99%), X_2 - ацилгидроперекиси (ед.экси./мл.), X_3 - малоновойдиальдегид в плазме (нмоль/мл), X_4 - малоновойдиальдегид в эритроците (нмоль/мл), X_5 - среднемолекулярный пептид (ОЕ), X_6 - сорбционная способность эритроцитов (%), X_7 - каталаза (моль/с), X_8 - супероксиддисмутаза (U), X_9 - общий глутатион, X_{10} - восстановленный глутатион, X_{11} - окисленный глутатион, X_{12} - глутатионредуктаза, X_{13} - иммуноглобулинов (Ig) A, X_{14} - Ig M, X_{15} - Ig G, X_{16} - циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), X_{17} - индекс напряжения, X_{18} - ИВТ, X_{19} - возраст (годах), X_{20} - длительность язвенного анамнеза (годах), X_{27} - вредные привычки (1 – есть, 0 – нет), X_{28} - в анамнезе стресс (1 – есть, 0 – нет), X_{32} - размер язвы (1 – до 0,5см, 2 – до 1см, 3 – 1-2,5см, 4 – более 2,5см), X_{33} - сопутствующие заболевания (1 – сочетание калькулеза, 2 – грыжа пищеводного отверстия, 3 – др. заболевания).

Критическое (пороговое) значение P определялось из условия наилучшего согласования модельных значений с исходными данными и оказалось равным 0,4 для всех видов оперативных вмешательств. Таким образом, решающее правило приняло вид: Если $P < 0,4$ – то ожидается благоприятный исход, иначе – неблагоприятный.

Выводы. Приведенные выше прогностические уравнения легли в основу программного модуля “Математическое моделирование оценки степени тяжести, прогноза эффективности и выбора хирургического вмешательства у больных с осложненной гастродуоденальной язвой”.

Программный продукт был апробирован в клинической практике хирургического отделения МСЧ ГТС на 66 больных и показал высокую точность прогноза исхода оперативного вмешательства в зависимости от его вида. Это позволяет рекомендовать его к применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Амвросов Т.М. Особенности хирургической анатомии блуждающего нерва и их значение в профилактике и лечении пептических и рецидивных дуоденальных язв: Авторефдис... на соиск. уч. ст. к. м. н.- Ташкент., 1992. – 20 с.
2. Мавлянов А.Р. Прогнозирование и выбор хирургического вмешательства при осложненных гастродуоденальных язвах: Дис. ... д-ра. мед.наук. - Ташкент, 2000. – 266 с.
3. Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И. Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов //Вычислительные технологии. – 2012. - Том 17, № 4. С. 29 – 55.

4. Выгоднер Е.Б., Рузова Т.К. Иммунологические аспекты восстановительных процессов при реабилитации больных язвенной болезнью после оперативных вмешательств //Хирургия. - 1991. - №3. - С. 89-93.
5. Кузин Н.М., Крылов Н.Н. Эффективность хирургического лечения дуоденальной язвы //Хирургия. - 1999. - №1. - С. 17-20.
6. Марчук Г.И. Математическое моделирование в медицине//Медицина и высокие технологии. – 2012. – №2. – С.3 – 6.
7. Назиров Ф.Г. Обоснование выбора способа хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Дисс....., на соиск. уч. ст. д-ра мед. наук. Ташкент, 1991, 320 с.
8. Наумов В.Ф., Закиров Д.С., Габдраунова С.Р. Сфинктеросохраняющая пластика гастродуоденального “перехода” при язвенной болезни //Всерос. съездхирургов, 8-й: Тезисы. - Краснодар, 1995. - С. 185-187.
9. Risk models for rebleeding and postoperative mortality in bleeding gastric ulcer.
/Shirley Y. Coleman, Christopher J Pritchett et al. //Annals of the Royal College of Surgeons of England 1991; 73: 179-184.

УДК: 616.33 - 002.44 - 001.57 (083.3) – 06

ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

**Мавлянов Алимбой Раззакович, Алимов Сухроб Усмонович, Кадиров
Равшан Хусанович, Мавлянов Жахонгир Алимбоевич.
dr.sukhrob@mail.ru**

Ташкентская медицинская академия

Проведен статистический анализ данных 284 историй болезни пациентов с осложненной гастродуоденальной язвой. Изучены клиничко-анамнестические, инструментальные и биохимические параметры. При построении решающих правил использовались методы математической статистики. Набор показателей, вошедших в интегральную характеристику, включает возраст, длительность язвенного анамнеза, вредные привычки, наличие стресса в анамнезе, размер язвы, профессия, ранние послеоперационные осложнения, осложнения в отдаленном послеоперационном периоде, N-ацетилтрансферазы, ацилгидроперекиси, малоновойдиальдегид в плазме, малоновойдиальдегид в эритроцитах, среднемолекулярный пептид, сорбционная способность эритроцитов, каталаза, супероксиддисмутаза. Заключение о степени тяжести больного отображается на мониторе персонального компьютера в удобной для пользователя форме.

Ключевые слова: гастродуоденал язва, операция, математический метод моделирования.

МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШ ОРҚАЛИ ОШҚОЗОН ВА ЎН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРА КАСАЛЛИГИ БОР БЕМОРЛАР ОРГАНИЗМИНИНГ УМУМИЙ ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ.

Мавлянов Олимбой Раззақович, Алимов Сухроб Усмонович, Қодиров
Равшан Хусанович, Мавлянов Жаҳонгир Олимбоевич.

Тошкент тиббиёт академияси

Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яраси билан касалланган 284 бемор касаллик тарихи таҳлил қилинди. Клиник-биохимик таҳлил натижалари ўрганилди. Ҳал қилувчи қоидаларни ишлаб чиқишда математик моделлаш усули қўлланилди. Кўрсаткичлар киритилганда беморнинг ёши, яра анамнези, зарарли одатлари, анамнезида стресс ҳолати, операциядан кейинги яқин ва узоқ натижалар, N-ацетилтрансферазы, ацилгидроперекиси, ўрта молекуляр пептид ва ҳақозалар инобатга олинди. Беморнинг оғирлик даражаси тўғрисидаги якуний ҳулоса қулай тарзда компьютер экранда намаён бўлади.

Таянч иборалар: гастродуоденал яра, оператив амалиёт, математик усул.

ASSESSMENT OF THE GENERAL HEALTH STATE IN PATIENTS WITH COMPLICATED GASTRODUODENAL ULCER BY METHODS OF MATHEMATIC MODELLING

Alimboy Mavlonov Razzakovich, Suxrob Alimov Usmonovich, Ravshan Kadirov
Xusanovich, Jakhongir Mavlonov Aliboyevich

Tashkent medical academy

The statistical analysis was used for investigation of 284 case records of patients with complicated gastroduodenal ulcer. Clinical, instrumental and biochemical parametrs as well as medical history of disease were studied. Method of mathematic statistics were used for determinant rules. Integral characteristics included such parametrs as age, duration of diasease, abuses, stresses, size of ulcer, profession, immediate postoperative complications, long-term postoperative complications, plasma levels of N-acetyltransferase, acetylhydroperoxide, and malondyaldehyde, erythrocyte malondyaldehyde, middle molecule peptide, erythrocyte absorbability, catalase, superoxidesmutase. Resolution of disease severity manifested on the monitor of the personal computer in any time suitable for users.

Key words: *gastroduodenal ulcer, operative method, methods of mathematic modelling.*

Введение. Введение в медицинскую практику методов математического анализа и компьютерной обработки клинико-биохимических, инструментальных и анамнестических данных в значительной мере повышало достоверность используемых прогностических показателей при язвенной болезни. За рубежом существуют более 50 крупных медицинских систем. Интенсивная работа в этом направлении

ведется и в нашей стране [1, 3, 4, 5, 6, 8, 9]. Предложены новые представления о прогностической значимости симптомокомплекса язвенной болезни, а также универсальная система прогноза заболевания на основании использования методики неоднородной последовательной процедуры и дискриминантного анализа [2]. Такие математические методы как дискриминантный, факторный и регрессионный анализы используются в клинической практике при прогнозировании рецидива, исхода и осложнений язвенной болезни, определении риска операционного вмешательства и риска рецидива кровотечения у больных с кровотечением [11]. Ф.Г. Назировым [7] создана математическая модель оценки тяжести исходного состояния больных с дуоденальной язвой на основании количественной оценки 20 клинико-диагностических признаков. Для получения оценки степени тяжести кровотечения у больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением использовали критерии Стьюдента и Вилкоксона, кластерный, корреляционный и дискриминантный анализы [10].

Анализ данных литературы, посвященной прогнозированию осложненного течения язвенной болезни, свидетельствует о том, что для прогнозирования в качестве возможных маркеров изучались анамнестические и общеклинические данные, гормональный статус пациентов, кислотно-пептическая агрессивность желудочного сока. Следовательно, мало изучена роль показателей метаболизма в развитии осложнений язвенной болезни и недостаточно использована компьютерная диагностика в практической деятельности лечебных учреждений.

Экспериментальная часть. Целью исследования явилась установление прогностической значимости метаболических показателей вместе с некоторыми анамнестическими, инструментальными данными для оценки степени тяжести, прогнозирования течения, рецидива, а также выбора патогенетически обоснованных оперативных вмешательств у больных осложненной гастродуоденальной язвой.

Большое количество проводимых исследований у больных с осложненной гастродуоденальной язвой существенно осложняют задачу оценки общего состояния организма. Оперативная и точная оценка общего состояния организма позволит существенно повысить эффективность лечебного процесса. Для этого необходимо использовать методы математического моделирования.

Исходная задача сводится к построению линейной интегральной характеристики, дающей хорошее согласие с экспертными оценками специалиста.

$$Y(x) = \sum_{i=1}^k \alpha_i x_i + \alpha_0$$

где: $i = 1, k$ - количество параметров; x_i - элементы вектора состояния X больного (клинические и биохимические показатели); α_i - весовые коэффициенты; α_0 - свободный член.

При построении интегральной характеристики, определяющей степень тяжести больных с гастродуоденальной язвой использованы данные 284 пациентов с осложненной гастродуоденальной язвой, у которых изучены клиничко-анамнестические, инструментальные и биохимические параметры.

Состояние больных S оценивалось экспертом на основе многолетнего клинического опыта по следующей градации: $S=0$ - соответствует нормальному состоянию больного; $S=1$ - удовлетворительному состоянию; $S=2$ - неудовлетворительному и $S=3$ соответствует крайне тяжелому состоянию больных с осложненной гастродуоденальной язвой.

Построение интегральной характеристики $Y(X)$ производилось по методу наименьших квадратов [2, 5] с учетом критерия минимума среднеквадратической ошибки в предсказании S :

$$E [Y(X) - S]^2 \rightarrow \min.$$

С целью повышения точности параметров модели исходный массив данных обрабатывался отдельно для различных систем организма. В результате получены следующие линейные интегральные характеристики, оценивающие общее состояние больных с осложненной гастродуоденальной язвой:

а) биохимический индекс тяжести:

$$\begin{aligned} \mathfrak{Z}_\Phi = & 1,893 + 0,0125 \cdot X_1 + 1,532 \cdot X_2 + 0,004 \cdot X_3 - 0,49 \cdot X_4 - \\ & - 0,009 \cdot X_5 - 0,008 \cdot X_6 + 21,964 \cdot X_7 - 0,0006 \cdot X_8 \end{aligned}$$

где x_1 показатель N - ацетилтрансферазы, x_2 - ацилгидроперекиси, x_3 - малоновойдиальдегид в плазме, x_4 - малоновойдиальдегид в эритроцитах, x_5 - среднемoleкулярный пептид, x_6 - сорбционная способность эритроцитов, x_7 - каталаза, x_8 - супероксиддисмутаза.

б) клинический индекс тяжести:

$$\begin{aligned} \mathfrak{Z}_\Psi = & 1,081 - 0,004 \cdot Z_1 + 0,0025 \cdot Z_2 + 0,01 \cdot Z_3 + 0,171 \cdot Z_4 + \\ & + 0,304 \cdot Z_5 + 0,109 \cdot Z_6 + 0,093 \cdot Z_7 + 0,111 \cdot Z_8 + 0,062 \cdot Z_9 \end{aligned}$$

где z_1 показатель N - ацетилтрансферазы, z_2 - возраст, z_3 - длительность язвенного анамнеза, z_4 - вредные привычки, z_5 - наличие в анамнезе стресса, z_6 - размер язвы, z_7 - профессия, z_8 - ранние послеоперационные осложнения, z_9 - осложнения в отдаленном послеоперационном периоде.

Полученные интегральные характеристики легли в основу программного модуля “Математическое моделирование оценки степени тяжести, прогноза эффективности и выбора хирургического вмешательства у больных с осложненной гастродуоденальной язвой”.

Выводы. Полученные модели были апробированы в клинической практике хирургическом отделении МСЧ ГТС на 44 больных и дали хорошее согласование с экспертными оценками, что позволяет рекомендовать его к применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Асранкулова Д.Б. Математическое прогнозирование риска развития пиелонефрита беременных //Мед.журн. Узб. - 1999. - №1. - С. 42-45.
2. Барановский А.Ю., Цветкова Т.Л. Прогноз течения и исходов язвенной болезни желудка //Тер.архив. - 1990. -№2. - С. 54-58.
3. Белоцерковский О.М., Холодов А.С. Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. – 300с.
4. Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И. Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчетов //Вычислительные технологии. – 2012. - Том 17, № 4. С. 29 – 55.
5. Лирман А.В., Луговкина Т.К., Мазуров В.Д. и др. Компьютерная система - консультант по гастроэнтерологии //Клин.медицина. - 1991. - №11. - С. 50-52.
6. Марчук Г.И. Математическое моделирование в медицине//Медицина и высокие технологии. – 2012. – №2. – С.3 – 6.
7. Назиров Ф.Н. Обоснование выбора способа хирургического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Дисс, на соиск. уч. ст. д-ра мед.наук. Ташкент, 1991, 320с.
8. Папикян Г.А., Хачатрян Г.С., Багдасарян Э.Г., Григорян Г.А. Компьютерная оценка некоторых признаков язвенной болезни двенадцатиперстной кишки //Клинич.мед. - 1992. - N11-12. - С. 46-48. Петров И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред //Труды МФТИ. – 2009. – Том 1.- №1. – С.5 – 16.
9. Сидоренко В.И., Зарубина Т.В., Федоров Е.Д. и др. Оценка тяжести состояния больного с язвенным гастродуоденальным кровотечением с помощью дискриминантного анализа //Хирургия. - 1998. - №3. - С. 21-23.
10. Shirley Y. Coleman, Christopher J Pritchett et al. Risk models for rebleeding and postoperative mortality in bleeding gastric ulcer //Annals of the Royal College of Surgeons of England 1991; 73: 179-184.

УДК: 616.99:577.21-575.1

БУХОРО ВИЛОЯТИДА ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ ТАРҚАЛИШИНИ ЎРГАНИШ ВА КАСАЛЛИКНИНГ ЛАБОРАТОРИЯ ТАШХИСОТИ

**Мадаминов М.С¹., Умуров Ф.Ф²., Абидова З.М³., Давуров А.М³.,
Алимжанов Ж.А³.**

Мадаминов Максудбек Собурович, т.ф.н., ЭМЮКИТИ лойиха рахбари,
тел.: 97 761-60-32, e-mail: mmaksud@list.ru

Абидова Зура Муродходжаевна, д.м.н. лойиха рахбари. Уз РесССВ
РИДВ ва КИАТМ. Тел.: 901751410. e-mail: abidova.zura@mail.ru

Давуров Абдужалол Мамасабурович, РИДВ ва КИАТМ т.ф.н. катта
илмий ходим. Тел.: 971561721. e-mail: jalol67@mail.ru.

Умуров Фаррух Фахриддинович, Бухоро ТТКД врач ординатор. Тел: 977980330. e-mail: hmx93@mail.ru.

Алимжанов Жамшид Ахмаджанович, РИДВ ва КИАТМ грант ходими. Тел.: 998740072. e-mail: jamsidalimjanov@mail.ru.

Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий - текшириш институти¹,

**Бухоро вилоят тери таносил касалликлари диспансери²,
Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология
илмий-амалий маркази³**

Калит сўзлар: тери лейшманиози, Боровский таначаси, промастигот, бактериологик таъхисот.

Лейшманиоз - одамларда ва хайвонларда учрайдиган трансмиссив протозой касаллик бўлиб, кўзгатувчиси лейшманиялар ҳисобланади ва искабтопар чивинлар лейшманияларни ташувчи бўлиб, касалликни чақиш йўли билан юқтирадир. Касаллик манбаи: катта ва қизил думли кум сичқони ва бошқа кемирувчилар ҳам бўлиши мумкин. Касалликни ёзги мавсумий юқиши искабтопарларни фаоллик даври билан боғлиқ [1,4,5].

Тери лейшманиоз касаллиги: Ўрта Осиё (Туркменистон, Ўзбекистон, Тожикистон, Қозоғистон) ва Кавказ орти; Афғонистонда, Яқин Шарқ ва Африка давлатларида тарқалган [4,5].

ЖССТ нинг маълумотларига кўра, лейшманиоз 98 та мамлакатларда эндемик тропик касалликдир, ҳар йили 14 миллион одам ушбу касаллик билан касалланади ва 2 миллионга яқин одамларда янги касаллик қайд қилинмоқда. Бундан ташқари, ҳар йили висцерал лейшманиоз билан 50 мингта ўлим ҳолатлари қайд қилинмоқда [1,2,4].

Тери лейшманиоз касаллиги республикамизнинг чўл ҳудудларида кенг тарқалган бўлиб, у билан барча ёшдагилар касалланиши мумкин.

Инкубацион даври, асосан, бир ва тўрт ҳафтагача, баъзан 1,5-2 ойгача давом этади. Касалликдан сўнг мустаҳкам иммунитет пайдо бўлиб, бир умрга сақланади. Касаллик 2-10% ҳолатларда қайталаниши мумкин. Касаллик асосан, ёзнинг охири ва куз ойларида қайд этилади [3,4,5].

Текширишнинг мақсади: Бухоро вилоятида тери лейшманиозининг тарқалишини ва касаллик кўзгатувчиларининг лаборатория таъхисотини ўрганишдан иборат.

Материаллар ва усуллар: 2013-2018 йилларда Бухоро вилояти аҳолиси ўртасида тери лейшманиози билан касалланиш кўрсаткичлари ўрганилди. Беморлардан олинган патологик намуналарни текширишда микробиологик суртма ва кўзгатувчининг соф колониясини ажратиб олиш учун культурал усулдан фойдаланилди.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Сўнгги 2013-2018 йилларда Бухоро вилоятида тери лейшманиози билан касалланиш деярли 2,5 баробарга

кўпайган. 2014 йилда тери лейшманиози билан касалланиш 50 та ҳолатларда аниқланган бўлса, 2017 йилда бу кўрсаткич 123 тани ташкил этган.

2017 йилда беморларнинг 64,3 % ни (2016 йилда 65 % ни) катта ёшлилар, 35,7 % ни (2016 йилда 35 % ни) 0-18 ёшлилар, жинсига кўра 63,4 % ни (2016 йилда 58,9 % ни) эркеклар, 36,5 % ни (2016 йилда 41,1 % ни) аёллар ташкил этган. Беморларнинг барчасида Боровский таначаси топилган (100 %). Беморлар танасидаги ўчоқлар сонига кўра, 1 та ўчоқ 27,8 % да (2016 йилда 31,8 % да), 2-5 та ўчоқ 55,7 % да (2016 йилда 46,8 % да), 6-10 та ўчоқ 6,1 % да (2016 йилда 14,9 % да), 10 тадан кўп ўчоқ 10,4 % да (2016 йилда 6,5 % да) учраганлиги аниқланди. Бемор эндемик ўчоқда бўлганидан, танасидаги тошма туфайли касалхонага мурожат қилган вақт оралиғи таҳлил этилганда, 2017 йилда 7,8 % ни (2016 йилда 7,5 % ни) 1 ойгача, 40 % и (2016 йилда 37,4 % ни) 1 ой, 27 % и (2016 йилда 37,4 % и) 2 ой, 23,5 % и (2016 йилда 14,9 % и) 3 ой, 1,7 % и (2016 йилда 2,8 % и) 3 ойдан кейин мутахассисга мурожаат қилган.

Беморлар касалхонага келган вақтида, 98,3 % ҳолатларда (2016 йилда 85 % да) ярали шаклда бўлганлиги аниқланди. Тери лейшманиози касаллиги 12,2 % да (2016 йилда 12,2 % да) лимфангит, 4,4 % да (2016 йилда 8,4 % да) лимфаденит каби асоратлар мавжудлиги аниқланди. Тери лейшманиозининг географик тарқалиши жиҳатидан кузатадиган бўлсак, асосан, шимолдан Қизилқум чўли (Пешку ва Шофиркон туманлари), жанубдан Қорақум чўли (Қорақўл, Олот, Жондор ва Қоровулбозор туманлари) билан чегарадош ҳудудларда кенг тарқалганлигини кўришимиз мумкин.

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий маркази Бухоро вилояти филиалига ва диспансерларига “тери лейшманиози” ташхиси билан стационарда даволаниш учун 2018 йил биринчи чорагида 26 нафар беморлар мурожаат қилган (жадвал).

т/р	Туман ва шаҳарлар	Беморлар сони	жумладан				жадвал
			катталар	болалар	эркак	аёл	
1	Когон тумани	2	1	1	2	-	
2	Пешку тумани	4	2	2	3	1	
3	Олот тумани	4	3	1	2	2	
4	Ромитан тумани	2	2	-	2	-	
5	Вобкент тумани	2	2	-	2	-	
6	Жондор тумани	3	1	2	2	1	
7	Қорақул тумани	4	2	2	4	-	
8	Қоравулбозор тумани	5	2	3	4	1	
Жами		26	15	11	21	5	

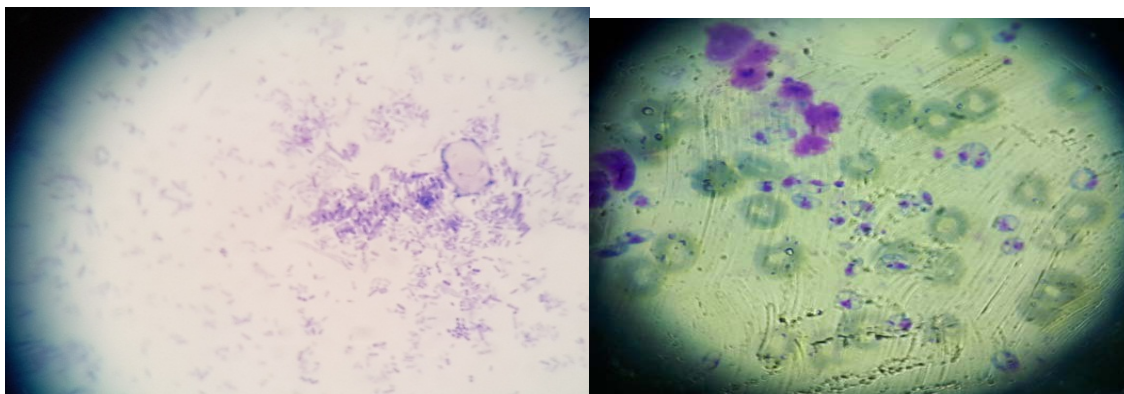
Беморларнинг касаллик ўчоқларидан “лейшмания”ларга, яъни “Боровский таначаларига” патологик материал олиниб, микробиологик суртма ҳамда

бактериологик текширувлар олиб борилди (1-расм). Суртмалар стерил, бир маратоба ишлатиладиган скальпеллар ёрдамида, касаллик ўчоқларидан яллиғланган тери қатқалоқлари кўчирилиб, яра четлари тери бурмаларидан ажралмалар олинди. Патологик материаллардан буюм ойнасига юпка қилиб суртма тайёрланди ва хона ҳароратида 10-15 дақиқа давомида қуритилди. Яна бир қисми эса пробиркаларга солинган махсус озиқ муҳитларга ва Петри ликобчаларига қуйилган махсус эритроцитлар қўшилган каттиқ озиқ муҳит юзасига лейшманияларни ундириш, яъни соф культураларни ажратиб олиш учун экилди. Пробирка ва Петри ликобчалари термостатнинг 22° С ҳароратида 48 соатдан 10 кунгача кузатилиб турилди.



1-расм Лейшманиоз касаллигига чалинган, бир нечта касаллик ўчоқлари мавжуд бемор.

Суртма олинган препарат тайёр бўлгач, 96% ли этил спиртда фиксацияланди ва Рамоновский Гимза бўёғида 20-40 дақиқагача бўялди, кейин сувда ювилиб қуритилди. Препаратларни микроскопнинг иммерсион системасида 10x100 катталиқда кўздан кечирилди. Жами 26 нафар беморларнинг ҳаммасида лейшманиялар яъни Боровский таначалари борлиги аниқланди. Промастиготлар жийда шаклида узунчоқ 10-15 мкм таначалардан иборат бўлиб, цитоплазмаси оч-кўкимтир рангда, ўртасида қизғиш сиёҳранг кўринишда ядроси ажралиб тургани кузатилди. Хивчинлар қизғиш-сиёҳрангга бўялди. Микроскопик кузатув натижасида барча 26 нафар беморларнинг ҳаммасида лейшманиялар борлиги аниқланди (2-расм).



2-расм. Лейшмания хивчинларининг қизғиш-сиёҳрангдаги кўриниши.

Экмалар 22°C ҳароратда 48 соатдан кейин кузатилиб, 10 кунгача давом эттирилди. Натижада 7 нафар беморлардан олинган экмаларда 3-4 кундан кейин соф культуралар ҳосил бўлди. Улардан натив препаратлар тайёрланиб микроскопнинг 10х40 катталигида кузатилиб борилди. Промастиготлар узунчоқ жийда шаклида бўлиб хивчинлари ёрдамида ҳаракатчанлиги кузатилди. Қолган 19 нафар бемордан олинган экмаларда ўсиш кузатилмади ва 15 кунгача назорат қилиб турилди.

Шундай қилиб, сўнгги йилларда Бухоро вилоятида тери лейшманиози билан касалланиш деярли 2,5 баробарга кўпайган. 2014 йилда тери лейшманиози билан касалланиш 50 та ҳолатларда аниқланган бўлса, 2017 йилда бу кўрсаткич 123 тани ташкил этган.

Лейшманиоз касаллиги билан оғриган беморлардан патологик материаллар олиниб микроскопик ва бактериологик текширишни параллел равишда олиб бориш, беморларда патологик жараёни қандай кечишини кузатишга ва специфик даво муложаларини олиб боришга катта ёрдам беради.

Хулосалар:

1. Бухоро вилоятида тери лейшманиози билан касалланиш кўрсаткичлари 2013 йилга нисбатан 2017 йилда 2,5 баробарга ортган, касаллик асосан катта ёшлилар, эркаклар ўртасида қайд этилган бўлиб, беморлар танасида кўпроқ 2-5 та ва 1 та ўчоқлар учраган.
2. Лейшманияларнинг индикацияси ва идентификациясида культурал усул специфик бўлиб, патологик намуналарда лейшмания мавжудлигини аниқлаш мумкин.
3. Культурал усулнинг юқори спецификлиги тери лейшманиозининг қиёсий лаборатория ташхисотида фойдаланиш имконини беради.

РЕЗЮМЕ

Бухоро вилоятида тери лейшманиозининг тарқалишини ўрганиш ва касаллик кўзгатувчиларининг лаборатория ташхисоти

Мадаминов М.С., Умуров Ф.Ф., Абидова З.М., Давуров А.М., Алимжанов Ж.А.

Бухоро вилояти аҳолиси ўртасида тери лейшманиози билан касалланиш кўрсаткичлари таҳлил этилганда, сўнгги йилларда ушбу кўрсаткичларни ортганлигини кўрсатди. Касаллик асосан катта ёшлилар, эркаклар ўртасида

кайд этилган. Бактериологик усул лейшманияларни патологик намуналарда аниқлашда юқори спецификлиги тери лейшманиозининг қиёсий лаборатория таъхисотида фойдаланиш имконини беради.

РЕЗЮМЕ

Изучение распространенности кожного лейшманиоза в Бухарской области и лабораторная диагностика заболевания

Мадаминов М.С., Умуров Ф.Ф., Абидова З.М., Давуров А.М., Алимжанов Ж.А.

При анализе распространенности кожного лейшманиоза среди населения Бухарской области было выявлено увеличение заболеваемости по сравнению с предыдущими годами. Заболеваемость превалировала преимущественно у мужчин старших возрастов. Микробиологическая диагностика патологических биоматериалов полученных от больных кожным лейшманиозом показала высокую специфичность и может быть использована для дифференциальной диагностики заболевания.

ABSTRACT

Determination of the prevalence of cutaneous leishmaniasis in the Bukhara region and laboratory diagnosis of leishmaniasis

Madaminov M.S., Umurov F.F., Abidova Z.M.,
Davurov A.M., Alimzhanov Z.A.

An analysis of the prevalence of cutaneous leishmaniasis among the population of the Bukhara region revealed an increase in the incidence of cases with previous years. The incidence prevailed predominantly in older men. Microbiological diagnostics of pathological biomaterials obtained from patients with cutaneous leishmaniasis showed high specificity and can be used for the differential diagnosis of the disease.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Абидова З. М., Набиев Т. А., Абдурахманова Н. А., Алимжанов Ж. А. Современная ситуация и клиническое течение кожного лейшманиоза в Узбекистане // Сборник научных трудов VII съезда дерматовенерологов Узбекистана. –Ташкент, 2017. -№ 2. - С. 93.
2. Абидова З. М., Рахимов И. Р., Абдурахманова Н. А., Турдикулова Ш. У., Абдурахимов А. А. Выявление и видовая идентификация лейшмании методом ПЦР // Сборник научных трудов VII съезда дерматовенерологов Узбекистана. –Ташкент, 2017. -№ 2. - С. 95.
3. Абидова З. М., Рахимов И. Р., Набиев Т. А., Извекова О. В. Кожный лейшманиоз и иммунная система // Сборник научных трудов VII съезда дерматовенерологов Узбекистана. –Ташкент, 2017. -№ 2. - С. 97.
4. Арифов С.С. Клиническая дерматология и венерология. –2008. 345с.
5. Эшбоев Э. Х. Тери-таносил касалликлари. – Тошкент, 2014. 4-нашр. - 54 б.

ДАСТУРЛИ ГЕМОДИАЛИЗ МУОЛАЖАСИ ОЛАЁТГАН БЕМОРЛАРДА СУРУНКАЛИ ВИРУСЛИ ГЕПАТИТЛАР УЧРАШИНING ТАҲЛИЛИ

Мадаминов М.С.¹, Қосимов О.Ш.¹, Якубов В.О.².

Мадаминов Максудбек Собурович, т.ф.н., ЭМЮКИТИ лойиҳа рахбари,
тел.: 97 761-60-32, e-mail: mmaksud@list.ru

Қосимов Одилжон Шодиевич, т.ф.д., ЭМЮКИТИ катта илмий ходим,
тел.: 98 367-82-95, e-mail: info.niiemiz@minzdrav.uz

Якубов Воҳиджон Охунжонович, т.ф.н., ТТА Фарғона филиали, катта
ўқитувчи, тел.: 90 272-81-67, e-mail: frg.mrg1n.sh.yuksh@ minzdrav.uz

Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар ИТИ¹,
ТТА Фарғона филиали²

Калит сўзлар: сурункали гепатит, сурункали буйрак етишмовчилиги, дастурли гемодиализ.

Вирусли гепатитларнинг парентерал йўл орқали юқиши амалий соғлиқни сақлаш соҳасида асосий муаммолардан бири ҳисобланади [1,3,5].

Вирусли гепатитлар В, С, Дельта клиник кечишининг оғирлиги, инфекцион жараённинг сурункали тус олиши муаммонинг долзарблигидан далолат беради [1, 2].

Вирусли гепатитлар кўпгина гемодиализ бўлимида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморлари ҳамда ушбу бўлим ходимлари учун жиддий муаммо ҳисобланади [2, 4]. Тиббиёт тармоқлари орасида гемодиализ бўлимларида қон томирларга жарроҳлик амалиёти тез-тез ўтказилиши, узлуксиз даволаш жараёни, ҳаётий кўрсатмаларга асосан ўтказиладиган гемотрансфузиялар вирусли гепатитларнинг юқишига катта хавф туғдиради.

Текширишнинг мақсади сурункали буйрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда вирусли гепатитлар В, С, ва Дельта учрашини таҳлил этишдан иборат бўлди.

Текшириш материаллари ва усуллари. Ёши 17 ёшдан 65 ёшгача бўлган, 3 йилдан 15 йилгача дастурли гемодиализ муолажаси олаётган 395 нафар беморлар текширилди. Барча беморларнинг жигар ва буйраклари ультратовуш текшируви билан биргаликда клиник ҳамда лаборатория текширувларидан ўтказилди. Беморларга доимий равишда консерватив даво ва дастурли гемодиализ муолажаси ўтказилди. Беморлар қон зардобидagi HBsAg, anti-HCVIgG, anti-HDVigG ва IgM Вектор-Бест (Новосибирск) тўплами билан (ИФТ) серологик текширилди. Беморларга сурункали вирусли гепатит ташхиси анамнез, клиник ва лаборатория кўрсаткичлар, шунингдек ПЗР (HBV -ДНК, HCV - РНК, HDV - РНК) ва ИФТнинг (HBsAg, анти- HCV, anti-HDVigG и IgM) ижобий натижалари асосида қўйилди. Барча беморларда ОИВ-инфекциясини инкор этиш мақсадида, уларнинг қон зардобиди ОИВ-инфекциясига текширилди.

Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 5 январидagi 5-сонли буйруғининг тавсиясига асосан, патологик жараёни фаоллигининг даражаси цитоллиз синдромининг намоён бўлиши, АЛТ ва АСТ миқдори бўйича аниқланди: минимал – меъёрдан 1,5-2 марта юқори, паст - меъёрдан 2-3 марта юқори, ўртача – меъёрдан 3 дан 5 мартагача юқори, яққол намоён бўлган – меъёрдан 5 марта юқорилигига қараб аниқланди.

Текшириш натижалари. Текширилган 395 нафар беморлардан 141 нафари (36%) ЭМЮКИТИ клиникаси, 76 (20%) таси 1- сонли Республика клиник шифохонаси (РКШ) беморлари (Тошкент шаҳри), 40 нафари (11%) Бухоро, 28 нафари (7%) Навоий, 23 (6%) - Жиззах, 38 (10%) - Қашқадарё, 21 (6%) - Фарғона вилояти ва 28 нафарини (7%) Хоразм вилоятида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморлар ташкил этди.

Гемодиализ бўлимларида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда вирусли гепатитлар ва микс-инфекцияларнинг учрашини таҳлили ўтказилди (жадвал). СВГС билан касалланиш кўрсаткичлари энг кўп ЭМЮКИТИ, 1-сонли РКШ гемодиализ бўлимларида аниқланган бўлса (43,3%), Фарғона - 23,8%, Бухоро - 22,5%, Қашқадарё - 15,8%, Навоий - 14,3%, Жиззах вилоятидаги гемодиализ бўлимида 8,7% ни ташкил этган. Бухоро вилоятидаги гемодиализ бўлимида сунъий буйрак етишмовчилиги (СБЕ) касаллиги билан оғриган беморларда микс-инфекциялар ва ОИВ-инфекцияси аниқланмаган. Навоий, Жиззах Қашқадарё, Фарғона ва Хоразм вилоятларида гемодиализ бўлимларида 1тадан ҳолатларда айтиб ўтилган инфекциялар аниқланган. 40,1% дан 78,6% гача ҳолатларда беморларда ёндош касалликлар аниқланмаган.

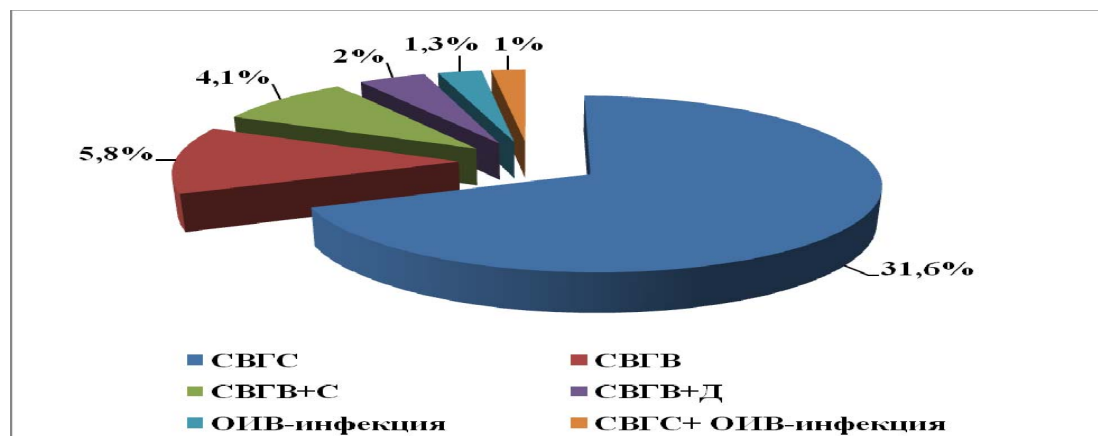
Жадвал

Гемодиализ бўлимларида вирусли гепатитлар ва микс-инфекциялар учрашининг натижалари

Гемодиа- лиз бўлимлари	СВГ В	СВГС	СВГВ +С	СВГВ +Д	ОИВ- инфекцияси	СВГС+ ОИВ- инфекцияси	СБЕ ёндош касалликлари бўлмаганлар
Тошкент шаҳри (ЭМЮКИ ТИ, 1-сонли РКШ) n=217	11 5,1%	94 43,3%	12 5,5%	5 2,3%	4 1,8%	4 1,8%	87 40,1%
Бухоро вилояти (n=40)	1 2,5%	9 22,5%	-	-	-	-	30 75%
Навоий вилояти (n=28)	-	4 14,3%	1 3,6%	1 3,6	-	-	22 78,5%
Жиззах вилояти	2 8,7%	2 8,7%	-	1 4,3%	1 4,3%	-	17 74%

(n=23)							
Қашқа- дарё вилоят (n=38)	6 15,8 %	8 21,1%	1 2,6%	1 2,6%	-	-	22 57,9%
Фарғона вилояти (n=21)	1 4,8%	5 23,8%	1 4,8%	-	-	-	14 66,6%
Хоразм вилояти (n=28)	2 7,1%	3 10,7%	1 3,6%	-	-	-	22 78,6%

СБЕ билан касалланган беморларда вирусли гепатитлар, ОИВ-инфекция ва микс-инфекциялар билан касалланиш қайд этилиш таҳлили ўтказилди (1-расм). Тадқиқотда текширилган гуруҳдаги беморларда СБГВ га (5,8%) нисбатан СБГС билан (31,6%) кўпроқ касалланиши аниқланди. Шунинг таъкидлаш жоизки, гемодиализ бўлимларида СБГВ +С микс-инфекция 4,1% ҳолатларда, СБГВ+Дельта - 2%, ОИВ-инфекцияси - 1,3%, СБГС+ОИВ-инфекциялари эса 1% ҳолатда беморларда учраши аниқланди.

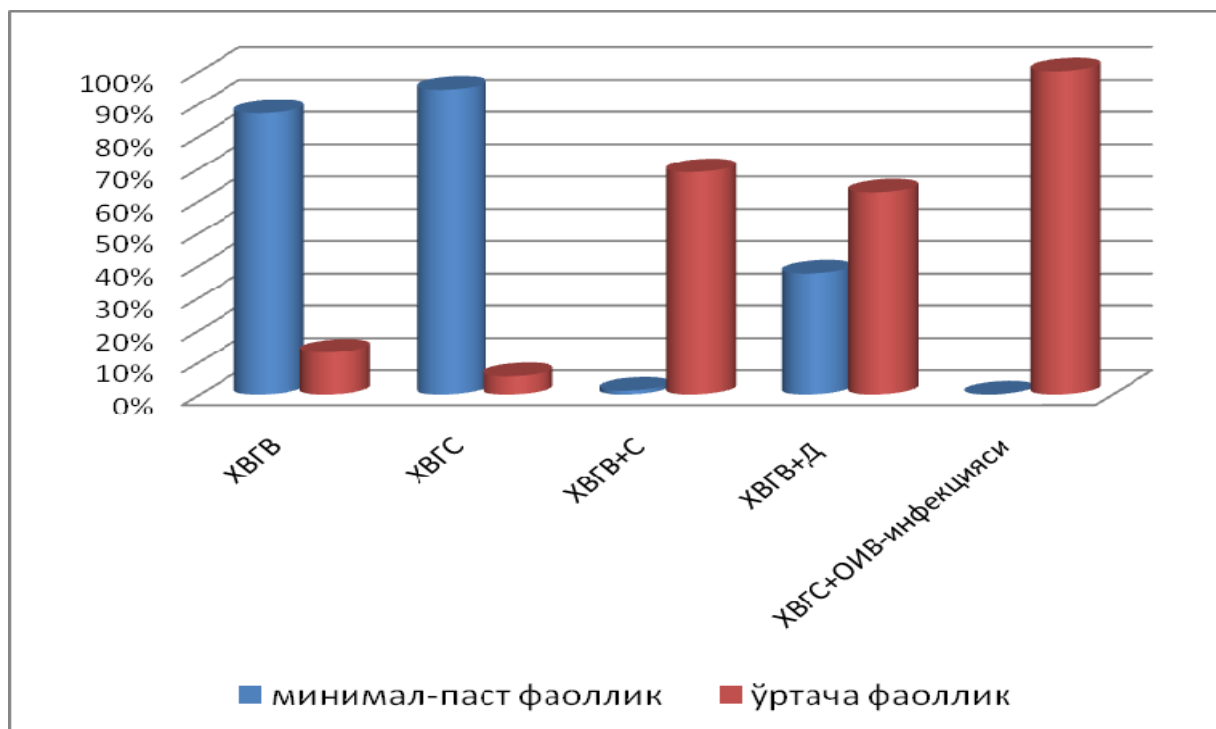


1-1-расм. Сурункали буйрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда вирусли гепатитлар ва микс-инфекцияларнинг учраши (%) да)

Патологик жараённинг фаоллигини аниқлаш мақсадида ўтказилган клиник ва лаборатория текширувлари натижалари 2- расмда келтирилган.

Тадқиқот натижалари СБГС ва СБГВ моноинфекциялари асосан минимал паст шаклда кечишини кўрсатди (87% ва 94,4% мос равишда). СБГВ+СБГС микс-инфекцияли 68,8% беморларда, СБГВ+Дельта - 62,5%,

СВГС+ОИВ микс- инфекцияли 100% беморларда патологик жараён ўртача фаолликда кечган.



2-расм. Жигардаги патологик жараённи фаоллиги бўйича беморларнинг тақсимланиши

Шуни таъкидлаш жоизки, вирусли гепатитлар билан касалланганларда патологик жараённи юқори фаолликда кечиши кузатилмади, бу ҳолат сурункали вирусли гепатит В, С ва Дельтани СБЕ негизида ўзига хос кечишидан далолат бериши мумкин.

Шундай қилиб, гемодиализ бўлимларида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда вирусли гепатитлар ва микс-инфекцияларнинг учрашини таҳлили ўтказилганда, СВГС билан касалланиш кўрсаткичлари 8,7% дан 43,35 гачани ташкил этди. Бухоро вилоятидаги гемодиализ бўлимида СБЕ касаллиги билан оғриган беморларда микс- инфекциялар ва ОИВ-инфекцияси аниқланмади. Навоий, Жиззах Қашқадарё, Фарғона ва Хоразм вилоятларида гемодиализ бўлимларида 1тадан ҳолатларда айтиб ўтилган инфекциялар аниқланди (ОИВ – инфекцияси фақатгина Жиззах вилоятида аниқланди). 40,1% дан 78,6% гача ҳолатларда беморларда ёндош касалликлар аниқланмади.

Тадқиқотда текширилган гуруҳдаги беморларда СВГВ га нисбатан СВГС билан кўпроқ касалланиш аниқланди.

Тадқиқот натижалари СВГС ва СВГВ моноинфекциялари асосан, минимал паст фаолликда кечишини кўрсатди.

Хулосалар

1. Гемодиализ бўлимларида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда СВГС билан касалланиш кўрсаткичлари 8,7% дан 43,3% гачани ташкил этди.
2. Текширилган гуруҳдаги беморларда СВГВ га нисбатан (5,8%) СВГС (31,6%) билан кўпроқ касалланиш аниқланди.
3. Таҳлил этилган гемодиализ бўлимларидаги беморларда 40,1% дан 78,6% гача ҳолатларда ёндош касалликлар аниқланмаган.
4. Дастурли гемодиализ муолажаси олган беморларда СВГС ва СВГВ моноинфекциялари асосан, минимал паст фаолликда кечишини кўрсатди.
5. СВГВ+СВГС микс-инфекцияли 68,8% беморларда, СВГВ+Дельта - 62,5%, СВГС+ОИВ микс- инфекцияли 100% беморларда патологик жараён ўртача фаолликда кечган.

Дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда сурункали вирусли гепатитлар учрашининг таҳлили

Мадаминов М.С., Қосимов О.Ш, Якубов В.О.

Қисқача баёни

Гемодиализ бўлимларида дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда вирусли гепатитлар ва микс-инфекцияларнинг учрашини таҳлили ўтказилди. Сурункали буйрак етишмовчилиги билан касалланган дастурли гемодиализ муолажаси олаётган беморларда СВГС нинг кўпроқ учраши ва уларда патологик жараён асосан, минимал паст фаолликда кечиши аниқланди.

РЕЗЮМЕ

Анализ распространенности хронического вирусного гепатита у больных регулярно получающих гемодиализ

Мадаминов М.С., Қосимов О.Ш, Якубов В.О.

Была проанализирована распространенность хронических вирусных гепатитов и микст инфекций получающих регулярный гемодиализ в отделениях гемодиализа. У больных с хроническим почечной недостаточностью получающих регулярный гемодиализ было определена высокая распространенность хронического вирусного гепатита С и течение патологического процесса, в основном, была с минимальной активностью..

ABSRTACT

Analysis of chronic viral hepatitis prevalence in patients regularly receiving hemodialysis

Madaminov M.S., Қosimov O.Sh., Yakubov V.O.

The prevalence of chronic viral hepatitis and mixed infections receiving regular hemodialysis in hemodialysis department was analyzed. The high prevalence of

chronic viral hepatitis C mainly with minimal activity of the course of pathological process was determined among patients with chronic renal failure receiving regular hemodialysis.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Арипходжаева Г.З. Хронический гепатит С. Метаболическая адаптация, патогенетические основы эффективности терапии // Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Ташкент, 2016. 65с.
2. Аришева О.С., Моисеев С.В. и др. Комбинированная терапия даклатасвиром и асунапревиром у диализных больных хроническим гепатитом С// Клиническая фармакология и терапия. – 2016. №25 (3). С 5-9.
3. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Москва, 2014. – 75 с.
4. Маммаев С.Н. Гепаторенальный синдром. Современные подходы к диагностике и лечению // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. - № 2. – С. 102-111.
5. Сабилов Д.М., Аккаев Р.Н., Арипходжаева Ф.А. и др. Проблемы вирусных гепатитов в отделении реанимации интенсивной терапии, гемодиализа и хирургической детоксикации: Методические рекомендации. - Ташкент, 2011. -28с.

УДК 547.926:615.322.615.262.1

ВЛИЯНИЕ МАЗИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУММУ ВИТАСТЕРОИДОВ ИЗ *DATURA STRAMONIUM* НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС, ВЫЗВАННОГО КАОЛИНОМ

Махмудова Мархабохон Махамаджоновна, Бобаев Исомиддин Давронович, Саидходжаева Дилфуза Миртахировна, Хушбакова Зайнаб Абдурахмановна, Сыров Владимир Николаевич, Абдуллаев Насрулла Джалилович

bobaev-isom@mail.ru

**Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова
АН РУз, г. Ташкент**

Аннотация: В опытах на крысах с острым воспалительным отёком, вызванным сублантарным введением в одну из лапок 10 % водной взвеси каолина установлено, что 5 % витастероидсодержащая мазь уменьшает выраженность развивающегося воспаления и снижает в коже вокруг воспалительного очага уровень кислой фосфатазы, играющей значительную роль в деструкции клеток и тканей при лабильности мембран лизосом, что в полной мере соотносится с концепцией участия этих цитоплазматических органелл в развитии воспалительных процессов в организме различной этиологии.

Ключевые слова: сумма витастероидов, *Datura stramonium*, витастероидсодержащая мазь, противовоспалительное действие.

Аннотация: Ўтказилган тажрибаларда каламушнинг бир панжасига каолиннинг 10% сувли суспензиясини сублантар таъсир этириш натижасида келиб чиққан шишли ўткир яллиғланишли ўчоғига, таркибида 5% ли витастероид бўлган мазь суриб кўрилганда, яллиғланиш ўчоқларининг камайтириши ва буткул йўқ бўлиши, шунингдек, теридаги фосфатаза кислота микдорини камайтириши аниқланди, шу билан бирга организмдаги ривожланаётган турли хил яллиғланиш этиологияларида цитоплазматик органеллаларнинг иштироки концептсияси билан тўлиқ мос келган ҳолда лизосома мембраналарини лабализатсия қилиш, ҳужайра ва тўқималарни деструкциясида муҳим аҳамиятга эга.

Калит сўзлар: витастероидлар, *Datura stramonium*, витастероид сақлаган мазь, яллиғланишга қарши таъсири.

Annotation: In experiments on rats with acute inflammatory edema caused by subplantar injection of 10% water suspension of kaolin into one of the rat paws, it was found that 5% withasteroid containing ointment reduces the severity of developing inflammation and reduces the level of acidic phosphatase in the skin around the inflammatory focus, which plays a significant role in destruction of cells and tissues in the labilization of lysosomal membranes, which fully correlates with the concept of the participation of these cytoplasmic organelles in the development of inflammatory processes in the body of various etiology.

Key words: sum of withasteroids, *Datura stramonium*, withasteroid-containing ointment, anti-inflammatory effect.

Актуальность. Ранее нами показано, что отдельные витастероиды и суммарные экстрактивные препараты растений, содержащих соединения этого класса, оказывают противовоспалительное действие [1, 2].

В продолжение этих исследований была разработана мазь на основе экстракта *Datura stramonium* с содержанием 5 % суммы витастероидов, изучению эффективности которой в рассматриваемом аспекте и посвящена данная работа.

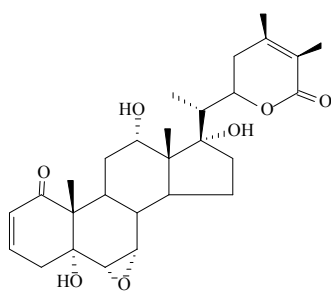
Цель исследования – Изучение 5% витастероидсодержащей мазь в качестве противовоспалительного средства.

Экспериментальная химическая часть. С целью получения суммы витастероидов растения *Datura Stramonium* высушенные листья (20кг) экстрагировали в 100 л этанола в условиях опытного производства института.

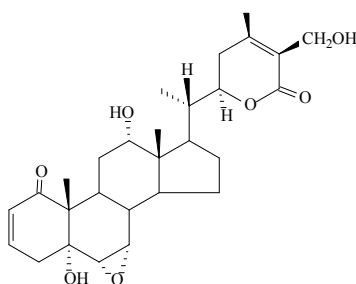
В результате экстракции было получено 4,985 кг сухой массы. Для выделения суммы витастероидов, полученную массу экстрагировали органическими растворителями (бензин, хлороформ, этилацетат, бутанол-1). В результате получили – бензиновая фракция - 51,5 г, хлороформная фракция - 511,1 г, этилацетатная фракция - 303 г, бутанольная фракция – 1,621 кг.

Количественное и качественное содержание витастероидов и других биологически активных соединений определяли методом ТСХ и ВЭЖХ-МС. В полученной хлороформной части обнаружены витастромонолид (2) и незначительное количество датуралактона, а в этилацетатной фракции обнаружены датуралактон (1) и невысокое содержание витастромонолида.

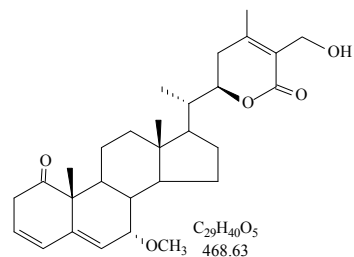
Разделением при помощи колоночной хроматографии (SiO_2) из этилацетатной фракции получили в кристаллическом виде индивидуальные вещества датуралактон (1) с т.пл. 259-260°C, витастромонолид (2) с т.пл. 265-266°C, (22R)-27-гидрокси-7 α -метокси-1-оксовита-3,5,24-триенолид (3) с т.пл. 223-225°C, (22R)-7 α ,27-дигидроокси-1-оксовита-2,5,24-триенолид (4) с т.пл. 214°C, Датурататурин А (5) с т.пл. 216°C [3, 4, 5].



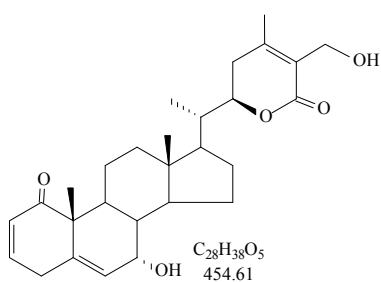
Датуралактон (1)



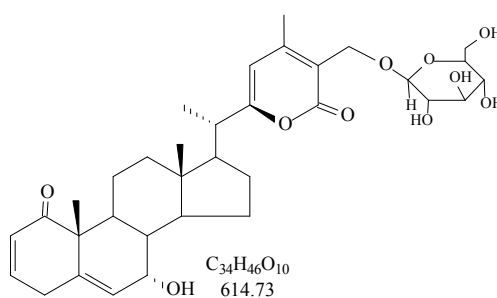
Витастромонолид (2)



(22R)-27-гидрокси-7 α -метокси-1-оксовита-3,5,24-триенолид (3)



(22R)-7 α ,27-дигидроокси-1-оксовита-2,5,24-триенолид (4)



Датурататурин А (5)

Для получения мази в фарфоровую чашку отвешивали заданные количества суммы витастероидов и вазелина и нагревали на водяной бане при температуре 60-70°C до полного перемешивания суммы витастероидов в

вазелине. Затем полученную смесь переносили в ступку, добавляли необходимое количество ланолина, перемешивали в течение 5-10 минут и оставляли для охлаждения на 2-3 часов.

Экспериментальная биологическая часть:

Опыты проводили на крысах – самцах массой 170-190 г. Противовоспалительную активность тестируемой мази определяли на модели каолинового артрита, который вызывали однократным субплантарным введением его 10 % водной взвеси в правую заднюю лапку животных. Мазь с содержанием витастероидов втирали в кожу лапок первый раз за 30 минут до воспроизведения воспаления, а затем в течение последующих 5 дней. Измерение объёма воспаленных лапок крыс проводили онкометрически через 4 часа, 1, 2, 3 и 5 суток нанесения мази. У части крыс, забитых в эти сроки, в коже лапок, замороженной в жидком азоте и подвергнутой гомогенизации, определяли содержание кислой фосфатазы по Бодански, согласно описанию в [6]. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение:

Проведенные эксперименты показали, что 5 % мазь на основе суммы витастероидов из *Datura stramonium* проявила довольно выраженное противовоспалительное действие у крыс на используемой модели каолинового артрита (табл. 1). Так уже через 4 часа воспалительный отёк лапок подопытных животных составлял 33,7 % , а контрольных 56,5 %. Через 1, 2, 3 суток воспалительный отёк лапок крыс в опыте по отношению к исходному составлял 36,8; 15,8; 4,2 %, а через 5 суток не отличался от исходного. В контроле же в эти сроки увеличение объема лапок крыс составляло 72,8; 52,2; 30,4 и 18,5 %. Помимо уменьшения выраженности воспалительного отёка, используемая мазь также укорачивала сроки течения воспаления.

У опытных животных уже со 2-х суток отек лапок крыс достоверно не отличался от тех определяемых показателей, которые были получены первоначально перед введением каолина. В контроле же выраженность воспалительной реакции сохранялась вплоть до 5-х суток.

Таблица 1

Влияние мази с содержащем витастероидов из *Datura stramonium* на течение воспалительного артрита у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Условия эксперимента	Объём лапок (мл вытесненной жидкости)					
	Исходное значение	Срок после воспроизведения воспаления				
		4 часа	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 суток
Контроль (каолиновый артрит)	1,84±0,12	2,88±0,18*	3,18±0,22*	2,80±0,15*	2,40±0,14*	2,18±0,08*

Каолиновый артрит + мазь	1,90±0,14	2,54±0,20*	2,60±0,13*,**	2,20±0,11**	1,98±0,12**	1,88±0,10**
--------------------------	-----------	------------	---------------	-------------	-------------	-------------

Примечание. Одна звездочка – достоверность к исходному уровню, две - достоверность между показателями в контроле и опыте ($p<0,05$).

Таблица 2

Влияние мази с содержанием витастероидов из *Datura stramonium* на содержания кислой фосфатазы в коже лапок крыс с каолиновым отеком ($M\pm m$, $n=5$)

Условия эксперимента	Кислая фосфатаза (мкатомов фосфора на 1 г ткани)					
	Исходное значение	Срок после воспроизведения воспаления				
		4 часа	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки
Контроль (каолиновый артрит)	8,7±0,6	13,6±1,2*	16,2±1,3*	14,5±1,0*	12,2±0,8*	10,2±0,7*
Каолиновый артрит + мазь	9,2±0,7	11,2±0,9	12,4±1,0*,**	10,2±0,9**	9,8±0,6**	8,2±0,5**

Примечание. Одна звездочка – достоверность к исходному уровню, две - достоверность между показателями в контроле и опыте ($p<0,05$).

Из таблицы 2 видно, что содержание кислой фосфатазы в коже лапок крыс с каолиновым воспалением и обработанных мазью, содержащей витастериоды, во все сроки наблюдения (за исключением первого) было достоверно ниже, чем в контроле.

Причём на 2-ые сутки и в дальнейшем различий в содержании кислой фосфатазы в коже лапок крыс не подвергавшихся введению каолина и после его введения практически не наблюдалось.

Основываясь на полученных данных, можно предположить, что витастероиды, входящие в состав используемой мази, проникая внутрь клеток кожи, оказывают стабилизирующее действие на мембраны клеточных лизосом. Это, естественно, сказывается уменьшением выхода в цитоплазму содержащихся в них гидролаз (в том числе и кислой фосфатазы), что препятствует вызываемой ими деструкции тканей и клеток воспалительных инфильтратов. Полученные в этой серии опытов данные можно рассматривать как один из факторов, имеющих определенное значение в механизме противовоспалительного действия витастероидов, составляющих основу разработанной нами мази.

Выводы

1. Накожное использование мази, созданной на основе витастероидов *Datura stramonium*, в области экспериментального очага воспаления оказывает выраженное антифлогистическое действие, сопровождающееся уменьшением отека и сокращением сроков течения воспалительной реакции.

2. Одним из механизмов соответствующего эффекта мази является стабилизация витастероидами мембран лизосом окружающих воспалительный инфильтрат тканей и уменьшение выхода в цитоплазму клеток, содержащихся в них кислой фосфатазы поддерживающей деструктивные процессы.

Литература

1. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Васина О.Е., Бобаев И.Д., Хушбакова З.А. Ангунолид и 4-оксоангунолид как эффективные противовоспалительные средства // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2018. - № 1. - С. 39-46.

2. Махмудова М.М., Саидходжаева Д.М., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Абдуллаев Н.Д. Противовоспалительная активность суммы витастероидов *Datura stramonium* // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2019. № 1. – С. 100-106.

3. Абдуллаев Н. Д., Васина О. Е., Масленникова В. А., Абубакиров Н.К. Витастероиды *Physalis* VI. Исследование спектров ЯМР ^1H и ^{13}C витастероидов иксокарпалактон А и иксокарпанолид // Химия природ. соединений. - 1986. - № 3. - С. 326-332.

4. Махмудова М.М., Бобаев И. Д. Витанолиды растения *Datura stramonium* / Сборник тезисов междунар. науч. конф. «Лекарственные препараты на основе природных соединений». – Ташкент. - 2018.- 18-20 сентября. – С. 185-186.

5. Sheng-Tao Fang, Xia Liu, Na-Na Kong, Su-Jing Liu, Chuan-Hai Xia. Two new withanolides from the halophyte *Datura stramonium* L. // Natural product research. - 2013. - Vol. – 27. - № 21, – P. 1965–1970.

6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 896 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЛЕЦИИ E746_A750 В РЕГИОНЕ ELREA
ГЕНА EGFR У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**

Миракбарова Зебиниса Мирвохид кизи¹, Шахло Уткуровна

Турдикулова² Аббор Ахмеджанович Юсупбеков

zebyniso@gmail.com

¹Институт биофизики и биохимии при Национальном Университете
Узбекистана ²Центр передовых технологий при Министерстве

инновационного развития РУз

³Республиканский специализированный научный практический
медицинский центр онкологии и радиологии

Ключевые слова: рак легкого EGFR, делеция, тирозинкиназа, ингибиторы, полимеразная цепная реакция, E746_A750, L858R.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является одной из ведущих причин смертности, которая по данным ВОЗ привела к гибели более 1,7 миллионов людей в 2017 году. На сегодняшний день более 80% всех случаев данного заболевания представлены немелкоклеточным раком легкого[1,7]. Одной из основных молекулярно-генетических факторов, обуславливающих развитие данного заболевания является гиперэкспрессия гена EGFR, обусловленная наличием полиморфизмов и делеций, которые активируют нисходящий сигнальный путь EGFR в отсутствии лиганда, инициируя антиапоптозные и сигналы выживания, в числе которых фосфатидилинозитольный, митоген активируемый протеинкиназный пути сигнализации[2,4].

Клинические исследования зарубежных ученых показывают, что обратимые ингибиторы тирозинкиназ рецепторов эпидермального фактора роста эффективно замедляют развитие заболевания у группы больных с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого и увеличивают степень выживаемости. Следовательно, была установлена ассоциация между реакцией заболевания на ингибиторы тирозинкиназ и наличием активирующих мутаций в гене EGFR[2-5]. Ингибирование EGFR приводит к активации митохондриальных проапоптозных механизмов, вызывающих непосредственную гибель пораженной клетки, у больных имеющих вышеуказанные активирующие мутации в 19 и 21 экзонах гена EGFR[1-4]. В последнее время, для лечения немелкоклеточного рака легкого применяются методы терапии, обуславливающие таргетирование гена EGFR, с целью подавления онкогенного сигнализации, вызванного активирующими мутациями или гиперэкспрессией гена EGFR.

Ингибирование EGFR достигается применением двух типов препаратов: тирозинкиназных ингибиторов и моноклональных антител.

Тирозинкиназные ингибиторы, таргетирующие рецепторы эпидермального фактора роста, представляют собой многообещающую

новую группу антиопухолевых агентов для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого. К ним относятся препараты эрлотиниб, gefитиниб и другие [8]. Результаты исследований зарубежных ученых показывают, что наличие групп мутаций определенных генах, обуславливает чувствительность опухолевых клеток к данным агентам, путем усиления связи между ТКИ и остатком АТФ [1-3]. Мутации, ассоциированные с повышенной чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназ (ТКИ) были обнаружены в 18-21 экзонах тирозинкиназного домена гена EGFR [6]. Одним из наиболее частых мутаций, составляющих до 90% всех случаев рака легкого составляют делеция в 19 экзоне гена EGFR, кластеризованная возле аминокислот 747-750 позиций и точечная мутация L858R в 21 экзоне гена EGFR. Другие активирующие мутации, на сегодняшний день представлены однонуклеотидными заменами в 18 экзоне и краткими инсерциями в 20 экзоне гена EGFR. По результатам статистических анализов частота встречаемости данных мутаций варьирует от 10-12% вне Азиатского региона до 30-40% среди населения Азии [2-6].

Ингибирование гена EGFR специфическими блокирующими агентами, как например, ТКИ, инициирует апоптоз и уменьшает пролиферацию опухолевой ткани [7]. По данной причине разработка и усовершенствование оптимальных методов оценки статуса однонуклеотидных замен в тирозинкинажном домене гена EGFR является одним из важнейших факторов, обуславливающих эффективность персонализированной терапии рака легкого.

В результате данного исследования были подобраны предварительные оптимальные условия проведения анализа ПЦР-ПДРФ и определен статус делеции E746_A750 в регионе ELREA гена EGFR у больных раком легкого.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор и хранение образцов.

В ходе исследования были использованы образцы опухолевой ткани больных с различными типами рака легкого резектабельной стадии, находившихся на стационарном лечении в отделении Торакальной хирургии РСНПМЦОиР. Образцы были собраны после ознакомления пациентов с целью исследования и подписания информированного согласия. Собранные образцы представляли собой фрагменты опухолевой ткани в парафинизированных блоках.

Молекулярно-генетический анализ.

Генетические исследования проводили в лаборатории “Биотехнологии” Центра передовых технологий при Министерстве Инновационного Развития в городе Ташкент. Был выполнен анализ делеции в регионе ELREA в 19-м экзоне гена EGFR. ДНК была выделена с использованием коммерческого набора реагентов “РибоПреп”, основанного на преципитативном механизме выделения нуклеиновых кислот. Качественный анализ выделенной ДНК было проведен методом гель-электрофореза в 1% агарозной гели,

концентрацию выделенной ДНК определяли спектрофотометрическим методом на оборудовании BioSpec-nano

Наличие мутаций определялось методом ПЦР-ПДРФ (Полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Праймеры для амплификации фрагментов были подобраны с использованием NCBI Primer-BLAST and Genescriptprimerdesign.com. Визуализация полученных результатов методом 8% акриламидного гель-электрофореза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В результате проведенного исследования, были выделены 12 образцов ДНК из опухолевой ткани в парафинизированных блоках. Выделенные ДНК были визуализированы в 1% агарозном геле электрофорезе (рисунок 1).

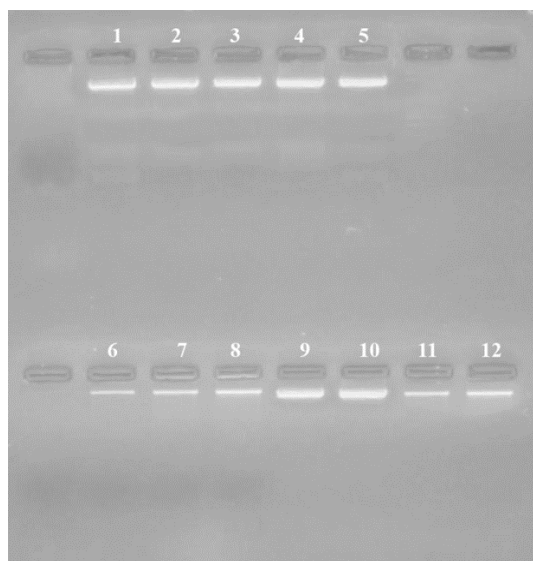


Рисунок 1. Образцы ДНК, выделенные из фрагментов опухолевой ткани

Из выделенных образцов ДНК была произведена амплификация гена EGFR при помощи ПЦР-амплификатора VERITI, производства Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific), в результате были получены ампликоны длиной 168 пар нуклеотидов.

При генетическом тестировании полученных ампликонов методом ПДРФ, было установлено наличие у одного образца (8,3%) делеции E746_A750 в исследуемом регионе (рисунок 2).

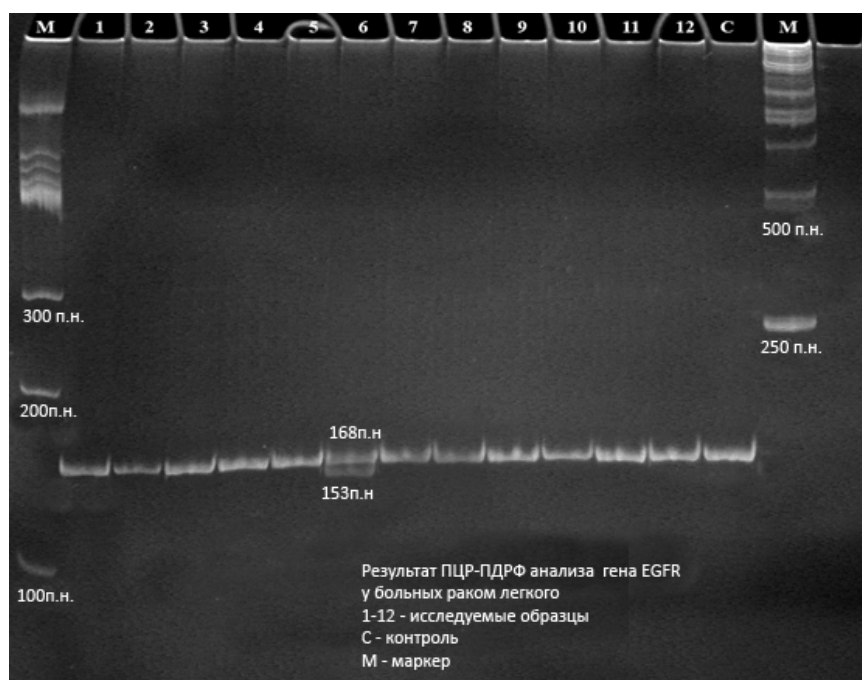


Рисунок 2. Результат ПЦР_ПДРФ анализа делеции E746_A750 в гене EGFR.

Результаты исследований зарубежных ученых свидетельствуют о наличии ассоциации между исследуемой нами делецией и чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназ. Как было указано выше, частота встречаемости данной делеции в Азиатском регионе варьирует от 30 до 40% среди разных этнических групп. В нашем исследовании частота встречаемости была равна 8,3%, что свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие масштабные исследования в данной области для получения статистически значимых результатов.

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать заключение, что мутации гена EGFR необходимо рассматривать как прогностический фактор, при подборе метода терапии ТК ингибиторами. Стратегия расширения масштабов генетического скрининга позволит повысить частоту выявления мутаций гена EGFR. Такой скрининг создаст возможность максимально индивидуально подобрать метод лечения у конкретных пациентов и повысить эффективность противоопухолевой терапии при раке легкого.

Установление мутаций EGFR у пациентов с различными типами рака легкого и изучение ассоциации между мутациями EGFR и чувствительностью к таргетным препаратам расширяет парадигму, посредством чего генетические изменения в специфических киназах

определяют чувствительность опухоли к селективным ингибиторам. Хотя некоторые испытания цитотоксической терапии с или без gefitinib не установили высокой степени выживания пациентов с НМРЛ, подверженных таргетной терапии, результаты данного исследования предполагают, что таргетная терапия может быть эффективна у пациентов, имеющих делеции и соматические мутации EGFR, повышая их степень выживаемости.

SUMMARY

RESEARCH OF E746_A750 DELETION IN ELREA REGION OF EGFR GENE IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

Zebinisa Mirvokhid qizi Mirakbarova, Shakhlo Utkurovna Turdikulova,
Abror Axmedjanovich Yusupbekov

Analysis of EGFR gene E746_A750 region deletion in FFPE samples of patients with lung cancer inhabiting the Republic of Uzbekistan was conducted. Analysis was carried out by PCR-RFLP method. In 8,3% of analysed samples deletion of 15bp fragment in 19th exone of EGFR gene, determining sensitivity to treatment based on tyrosine kinase inhibitors was detected.

Key words: lung cancer, EGFR, deletion, tyrosine kinase, inhibitors, polymerase chain reaction, E746_A750, L858R

ЎПКА САРАТОНИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА EGFR ГЕНИ ELREA РЕГИОНИДАГИ E746_A750 ДЕЛЕЦИЯСИ ТАДКИКОТИ МАВЗУСИДАНИ МАҚОЛА

РЕЗЮМЕси

Зебиниса Мирвохид қизи Миракбарова¹, Шахло Уткуровна
Турдикулова², Абдор Ахмеджанович Юсупбеков³

Ўпка саратони билан оғриган беморларда Ўзбекистон Республикаси ҳудудида истиқомат қилувчи ўпка саратони билан оғриган беморларнинг парафинланган саратон намуналарида EGFR генининг E746_A750 делецияси таҳлил қилинди. Таҳлил ПЗР-РФУП усулида амалга оширилди. Ўрганилган намуналарнинг 8,3%да EGFR генинг 19 экзонида, тирозинкиназа ингибиторлари асосида яратилган препаратлар ёрдамида даволашга таъсирчанликни белгиловчи, 15 нуклеотид жуфтлик узунлигидаги делеция борлиги аниқланди

Калит сўзлар: ўпка саратони, EGFR, делеция, тирозинкиназа, ингибиторлар, полимераза занжир реакцияси, E746_A750, L858R

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cappuzzo F, Hirsch F.R, Rossi E. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:643–655.
2. Choi Y.H, Lee J.K, Kang H.J. Association between age at diagnosis and the presence of EGFR mutations in female patients with resected non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;5:1949–1952.

3. Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:1081–6.
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
5. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–500.
6. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169–81.
7. Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* 2005;11:1167–73.
8. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:22–8.

УДК: 616.711-009.7-089.5-031.84

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ ПРИ ВЕРТЕБРОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

**МИРДЖУРАЕВ ЭЛЬБЕК МИРШАВКАТОВИЧ, МАМАТХАНОВА
ЧАРОС БОХОДИРОВА**
charosmamatkhanova@gmail.com

Ташкентский институт усовершенствования врачей

Бўйин сохасидаги вертеброген оғриқ ва мушак-тоник синдром билан оғриган 50 беморни даволаш давомида 30 ҳолатда паравертебрал блокада амалиёти қўлланилди. Кузатувлар асосида рефлктор оғриқли ва мушак-тоник синдромларни, паравертебрал блокада қўлланилмаган ҳолатларга нисбатан, тезроқ ва самарали регресси тасдиқланди. Мазкур услубни практик амалиётда кенгроқ қўллашга тавсия берилди.

Калит сўзлар: Паравертебраль блокада, вертеброген оғриқлар, цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия

E.M. MIRDJURAEV., Ch.B. MAMATKHANOVA

There were examined 50 patients with vertebral pain syndrome and muscular tonic syndrome, 30 of which were treated by means of administering paravertebral block. Analysis of the obtained data demonstrates considerable and prompt regression of reflex pains and muscular tonic syndromes in the group of patients

treated with paravertebral block. Thus the present method is recommended for utilization in practical medicine.

Keywords: Paravertebral blockade, vertebrogenic pain, cervicalgia, cervicocranialgia, cervicobrachialgia

Ключевые слова: Паравертебральная блокада, вертеброгенные боли, цервикалгия, цервикокраниалгия, цервикобрахиалгия.

Актуальность темы: Как известно, именно вертеброгенные болевые синдромы являются основной причиной временной нетрудоспособности среди лиц молодого и зрелого возраста, что придает проблеме медико-социальные аспекты [2, 4].

Рефлекторные болевые и мышечно-тонические синдромы это наиболее частые проявления при вертеброгенных патологиях, обусловленные раздражением и/или сдавлением корешков спинномозговых нервов [1]. Обострения встречаются в осенне-зимний и весенний сезон года, и зачастую требует срочного оказания медицинской помощи [3].

Цель исследования: Оценка эффективности паравертбральной блокады в амбулаторной практике, при вертеброгенных рефлекторных болевых синдромах.

Материалы и методы исследования: Мы провели детальный проспективный анализ симптомов цервикалгии, цервикокраниалгии и цервикобрахиалгии, у 40 лиц, занимающихся физическим трудом. Средний возраст, которых составил $32,6 \pm 5,5$ лет. Среди обследованных 31 человек составили лица мужского пола, 19 - лица женского. Продолжительность заболевания составила от 1 недели до 2,5 месяцев. Этиологическим фактором в 33 случаях составил остеохондроз и спондиллез, а в 17 - грыжа межпозвоночных дисков и их протрузии.

Клинически, у 32 больных имело место цервикалгии с латерализацией, у 18 - цервикокраниалгия, а в 5 и 4 случаях – цервикобрахиалгия.

Комплексное лечение предусматривало применение нестероидных противовоспалительных средств, миорелаксантов, а также противоотечную терапию. А 30 больным, кроме вышеуказанного, с их согласия, дополнительно были произведены паравертебральные блокады с раствором новокаина 0,5%, 15-20мл, с добавлением препарата дексаметазон 4 мг, от 1 до 5 инъекций, в зависимости от регресса болевой симптоматики. В группу 1 вошли лица, не получавшие паравертебральной блокады, а также имеющие противопоказания к ее применению, например, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. С учетом регресса болевой симптоматики, мы провели проспективный анализ эффективности лечения больных с применением и без применения паравертбральных блокад.

Субъективная оценка болевых ощущений производилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с десятибалльной градацией.

Результаты и обсуждение: У 25 больных, из группы получивших паравертебральную блокаду, мы отметили быстрое и значительное уменьшение болевого симптома, разрешение дефанса паравертебральных мышц, в течение нескольких минут после момента получения инъекции. Только у 5 больных, болевые ощущения уменьшились «незначительно». Детальный анализ клинической семиологии этих 5 случаях показал, что кроме рефлекторного болевого синдрома, у них отмечались явления спинального венозного стаза, а в 1 случае лестеза С5 позвонка. Анализ болевых ощущений по 10 больной визуальной шкале боли, свидетельствует о значительном и быстром снижении болевых ощущений с первого дня обращения, по сравнению с группой больных, не получавших паравертебральную блокаду (таблица 1).

Проспективный анализ болевой симптоматики среди больных, не получавших блокаду, показал, что улучшение в течение первых 2-4 суток лечения, наступило всего у 8 больных, а в последующем улучшение наступило у 9. К концу лечения у 3 больных из этой группы, мы отмечали незначительное уменьшение боли, так как в 2-х случаях имелась избыточная масса тела, а одном – сахарный диабет.

По результатам сравнительного анализа балловой оценки боли по ВАШ в группе больных, получавших блокаду также прослеживается заметная динамика в плане субъективного уменьшения болевых ощущений с первого дня лечения, по сравнению с группой больных, не получавших блокаду.

Как видно из таблицы даже однократное применение паравертебральной блокады, дает заметное уменьшение количества триггерных точек от $4,1 \pm 2,4$ до $2,2 \pm 1,5$. К концу, в группе больных, получавших блокаду триггерные точки не определялись.

Из таблицы видно, в плане восстановления трудоспособности также отмечается более быстрое восстановление больных получавших блокаду, что опережало более чем на 2 суток больных, не получавших блокаду.

За период лечения среди больных обеих групп не были установлены случаи осложнений лечения и не наблюдались случаи исключения в связи с непереносимостью определенных лекарственных средств

Выводы: Таким образом, паравертебральная блокада при различных вертеброгенных рефлекторных болевых и мышечно-тонических синдромах зарекомендовала себя как эффективная методика оказания первой помощи и метода лечения, особенно в амбулаторных условиях. В связи с чем, считаем целесообразным, включить паравертебральную блокаду в план лечения больных, как в амбулаторных, так и стационарных условиях порядка.

Таблица 1: Сравнительный анализ групп в динамике.

		1 сут	2 сут	4 сут	6 сут	Восстановление трудоспособности (в сутках)
Больные, получавшие блокаду N=30	Баллы по ВАШ	6	2	2	0	4,2±3,5
	С-м натяжения	15°	35°	50°	90°	
	Количество триггерных точек	6	4	1	0	
Больные, не получавшие блокаду N=20	Баллы по ВАШ	6	4	2	0	6,3±3,2
	С-м натяжения	15°	25°	40°	65°	
	Количество триггерных точек	6	5	3	1	

Литература:

1. Складенко Ш.В., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Животенко А.П., Ларионов С.Н. «Комплексное консервативное лечение шейно-плечевого синдрома у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника» Москва 2018
2. Есин Р.Г. «Боль в спине», Казань, 2010
3. Щедренок В.В., Могучая О.В. «Блокады в неврологии и нейрохирургии», СПб., 2007
4. <http://www.arhpain.ru/index.php/biblioteka/item/10-паравертебральная-блокада>

УДК: 616.711-009.7-089.5-032.85

КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШЕЙНОЙ РАДИКУЛОПАТИИ ПРИ ОСТЕОХОНДРОЗЕ ПОЗВОНОЧНИКА

МИРДЖУРАЕВ ЭЛЬБЕК МИРШАВКАТОВИЧ, МАМАТХАНОВА
ЧАРОС БОХОДИРОВНА

charosmamatkhanova@gmail.com

Ташкентский институт усовершенствования врачей

РЕЗЮМЕ

214 та ногиронлиги бўлган шахсларда ўтказилган клиник текширувлар ва кузатувлар шуни кўрсатдики, рефлексор оғрик синдроми асосан диск протрузиясида ва 4 мм гача бўлган диск чурасида кузатилди. Компрессион ва вегето-трофик ўзгаришлар ҳамда кичик чанок аъзалари фаолиятини бузилиши 5мм дан катта диск чурраларида кузатилиши намаён бўлди.

Комплекс ва босқичли реабилитация, яъни медикаментоз ва физиотерапия муолажалари ҳамда даволаш машқлари ногиронлик гуруҳини пасайишига олиб келди.

Калит сўзлар: Вертеброген оғриқлар, диск чурралари, диск протрузия, медико-социал реабилитация

SUMMARY

E.M. MIRDJURAEV, Ch.B.MAMATXANOVA

Clinical studies and observations in 214 persons with disabilities showed that refractory pain syndrome was mainly present in the disc protocol and in the disc herniation of up to 4 mm. Compression and vegeto-trophic changes and impairment of small pelvic organs were observed in disc herniations larger than 5mm. Complex and step-by-step rehabilitation, such as medico-physical therapy and physiotherapy, as well as therapeutic exercises have led to a decline in the disability group.

Key words: Vertebrogenic pain, disc hernias, disc protrusion, medico-social rehabilitation

Ключевые слова: вертеброгенные боли, грыжи диска, протрузии диска, медико-социальная реабилитация

Вертеброгенные поражения шейного отдела позвоночника обусловлены патологией межпозвонковых дисков и связочного аппарата, среди которых особое место занимают протрузии (выпячивание мягкотного ядра) и грыжи межпозвонкового диска [1, 2]. По количеству дней нетрудоспособности, а также стойкой утраты трудоспособности (инвалидности) они занимают ведущее место среди неврологических больных [3]. Использование МРТ способствовало более глубокому пониманию характера развития неврологических синдромов, а также изучению патогенеза развития неврологических симптомов в процессе реабилитации [4, 5, 6, 7, 8]. Реабилитация шейных вертеброгенных радикулопатий должно быть комплексным, с применением физиотерапии, кинезотерапии, мануальной терапии, массажа ЛФК, лекарственной терапии и лечебных блокад и психотерапии [9-16]

Доказано, что принцип стабилизации позвоночника и упражнения, направленные на работу стабилизационной системы до сих пор являются важнейшим компонентом эффективного предотвращения болей в нижней части спины. [17-19].

Цель настоящей работы – изучить и определить развитие неврологических симптомов в зависимости от места и размера грыж межпозвонковых дисков с целью предложения адекватных методов лечения и реабилитации.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 215 больных остеохондрозом в возрасте 22-72 лет, в частности с грыжей диска пояснично-крестцового отдела позвоночника (124 женщины и 91 мужчин). Возрастной состав был следующим: 16-29 лет 4 больных (1,8%); 30-39 лет – 21 (9,8%); 40-49 лет – 67(31,2%); 50-59 лет – 85(39,5%) и старше 60 лет 38 (17,7%)больных. Продолжительность заболевания у 10 (4,7%) была до 6 мес, у 35 (16,4 %) – до 1 года, у 64 (30,0%) – от 1 года до 3-х лет, у 49 (23,0%) – от 4 до 5 лет, у 30 (14,1%) от 6 до 10 лет, у 25 (11,7%) свыше 10 лет.

Среди больных 28 (13,0%) человека были инвалидами III группы, 183 (85,1%) - II группы, 4 (1,9%) - I группы.

Помимо изучения соматического, неврологического статуса произведены лабораторные (общий анализ крови, мочи, воспалительные пробы и др.), компьютерная томография (или МСКТ-158 исследований – 74,1%), магниторезонансная томография (101 исследований- 47,4%).

Результаты и обсуждение. При клинико-неврологическом обследовании у всех больных наблюдались корешковый синдром (84,5%) различной интенсивности, в 64,7% случаях имелись гипестезия, гиперестезия или парестезия, в 35,7% случаях отмечалась атрофия мышц голени и бедра (от 2,0 см до 5,1 см в окружности), монопарез ноги отмечался в 10% случаях, а нижний парапарез 5% больных. На МРТ и КТ размеры грыжи дисков составляли от 4 мм до 16 мм. Небольшая грыжа диска (4-5 мм) выявлено у 93 (57,4%), а большая грыжа диска (6-16 мм) – у 65 (40,1%) больных. Средний размер грыжи дисков у женщин составил 6,1 мм, а у мужчин 5,4 мм. Протрузия диска (2-3 мм) выявлена у 100 больных (у 58 женщин и у 42 мужчин).

Анализ рефлекторного синдрома показало, что в основном они проявлялись цервикалгией или цервикокраниалгией.

Наряду с этим нами выделены нарушения функции тазовых органов в связи с тем, что они непосредственно влияли на тяжесть течения заболевания и особенно учитываются при решении определении группы инвалидности.

Полное недержание мочи выявлено у 10 (4,7%) больных, у 27 (12,7%) частичное недержание мочи, у 12 (5,6%) больных задержка мочи, у 61(28,6%) задержка кала, и у 2 (1,0%) больных не удержание мочи.

Всем больным после установления группы инвалидности была составлена индивидуальная программа реабилитации (ИПР) включающее медицинскую, социальную и профессиональную реабилитацию.

Медицинская реабилитация включало: место, время и объем проведения стационарного, санаторного видов лечения, этапность наблюдения в амбулаторных условиях. Социальная реабилитация включало в себя социально-средовую и социально-бытовую адаптацию больного. При составлении профессиональной реабилитации учитывалось прежняя работа, противопоказания выполнению данной работы, показанные условия труда

[20]. При необходимости предлагалось больным переобучение на новую профессию с учетом вышеуказанных факторов

Всем больным вначале проводилась комплексная консервативная терапия, включающее постельный режим, противовоспалительная терапия (нестероидные препараты) – вольтарен, диклофенак-натрий; анальгетики – баралгин, анальгин; вазоактивная терапия – трентал, эуфиллин; противоотечные препараты – диакарб, фуросемид; витаминотерапия – группы В, прозерин, и др. Применялись физические факторы: токи различной частоты, ультразвук, диадинамические токи, водные процедуры и др. В фазе ремиссии применялась рассасывающая терапия, вытяжение, ИРТ, ЛФК.

Больным у которых не отмечалось положительная динамика в течение ряда лет по рекомендации нейрохирургов проводилось интерламинарное удаление грыжи диска или гемиламинэктомия.

106 (49,3%) больным произведены оперативные вмешательства по поводу удаления грыжи дисков на различных уровнях. Из них 52 (53,5%) были женщины и 54(46,5%) мужчины. В основном проводилась дискэктомия на 1-м уровне 8 больным (6 мужчины и 2 женщины), на 2-х уровнях 59 (58,4%) больным (32 женщины и 27 мужчины), на 3-х уровнях 30 (29,7%) больным (14 женщин и 16 мужчин) и на 4-х уровнях 6 больным (3 женщины и 3 мужчины).

Вид операции	Пол	Уровень дискэктомии				Всего
		На 1 уровне	На 2-х уровнях	На 3-х уровнях	На 4-х уровнях	
Дискэктомия	Мужской	6	27	16	3	52
	Женский	2	32	14	3	54
	Оба пола	8	59	30	6	106

Всем больным после операции рекомендовалась на 6-12 мес отстранение от тяжелой работы, в дальнейшем в зависимости от нарушенных функций рекомендованы соответствующие виды труда [14].

Эффективность реабилитации изучали через год при повторной экспертизе во ВТЭКе. У 16 больных через год отмечалось снижение группы инвалидности, у 4 снята группа инвалидности, 21 больным установлена группа инвалидности сроком на 6 мес. с целью переобучения на новую профессию. Через год после реабилитации интенсивность болевого синдрома резко снизился. Если вначале реабилитации по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) интенсивность боли равнялся $7,12 \pm 0,22$ ед, то при повторной экспертизе оно равнялось к $3,47 \pm 0,17$ ед. (по десятибалльной шкале).

Дополнительно нами были изучены нуждаемость больных в социальной и профессиональной реабилитации инвалидов.

Из 215 инвалидов 89 (41,4%) нуждались в социальной реабилитации в виде: социально-средовой и социально-бытовой адаптации (элементарная реабилитация-восстановление простых навыков самообслуживания и

передвижения; бытовой реабилитации - восстановление навыков выполнения повседневной бытовой деятельности; семейная реабилитация – восстановление обычных функций в семье; рекреационная реабилитация – восстановление обычной для здоровых людей деятельности связанных с отдыхом - туризм, физическая культура, спорт, искусство, творчество, хобби и др.). Больше всего в социальной реабилитации нуждаются инвалиды I группы – 94,7%, особенно мужчины – в 100% случаев. Среди инвалидов II группы 88,2% нуждаются в социальной реабилитации, причем разницы между мужчинами и женщинами не найдено. Инвалиды III группы в социальной реабилитации нуждаются в 74,5% случаев, несколько больше у мужчин – 77,8%, меньше у женщин – в 73,9% случаев.

Нуждаемость в обеспечении протезно-ортопедическими изделиями и средствами передвижения выявлено у 38 (17,7%) инвалидов в виде: аппараты ортопедические (ортезы, ортопедическая обувь), средства для самостоятельного передвижения: трости, ходунки, кресло-коляски.

Из 215 инвалидов 44 (20,5%) нуждались в профессиональной реабилитации в виде: трудоустройства показанные условия труда, в обучении и переобучении.

Выводы

1. Клинические проявления рефлекторного, компрессионного и вегетативно-трофического синдромов соответствует данным МРТ и МСКТ соответственно размерам межпозвонковых грыж. Рефлекторный синдром более характерен для протрузий и небольших грыж (до 5 мм), компрессионный синдром и вегетативно-трофические нарушения, а также тазовые расстройства - для больших грыж (более 5 мм).

2. Клинико-параклинические сопоставления позволяют прогнозировать характер развития неврологических проявлений, стойкость клинических проявлений в динамике и объективизировать тяжесть процесса и функциональных нарушений при определении инвалидности.

3. Комплексная и этапная реабилитация с применением медикаментозной терапии, физиолечения, массажа и ЛФК стойко улучшают состояние больных, а также отмечается снижение или снятие группы инвалидности.

Л и т е р а т у р а

1. Склярченко Щ.В., Сорокинов В.А., Кошкарёва З.В., Животенко А.П., Ларионов С.Н. «Комплексное консервативное лечение шейно-плечевого синдрома у больных с остеохондрозом шейного отдела позвоночника» Москва 2018

2. Лобзин В.С., Рахимджанов А.Р., Жулев Н.М. Туннельные компрессионно-ишемические невропатии. - Ташкент, 1988.

3. Епифанов В.А. Остеохондроз позвоночника (диагностика, лечение, профилактика. -3 изд. -М.: МЕД просс-информ, 2008.-272с.

4. Лукачер Г.С. Неврологические проявления остеохондроза позвоночника -М., 1985.

5. Халикулов Э.Ш., Халбаев Р.И.. Отдаленные результаты хирургического лечения грыж межпозвонковых дисков при поясничном остеохондрозе. Материалы IV научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы нейрохирургии» Т., 2010, 140-141 с.

УДК: 616.43+616-008.9+616.39+615.849+616.15+615.38

БИОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК МОЗГА ПРИ ЭКСПРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**МУМИНОВА ГУЕХОН АЛИЖАНОВНА¹, ТЕЛ.: +99897 3461583,
ИНОЯТОВА ФЕРУЗА ХИДОЯТОВНА², КУЛМАНОВА МУНОЖАТ
УСМАНОВНА², ЮСУПОВА ШАХНОЗА КАДИРЖАНОВНА¹**

Андижанский Государственный Медицинский Институт¹
Ташкентская медицинская Академия²

Введение: Среди всех эндокринологических заболеваний гипопункция щитовидной железы занимает лидирующую позицию. Заболеваемость среди женщин гипопункции составляет в среднем 19 на 1000, а среди мужского пола – 1 случае из 1000 [1, 2, 3]. В общей популяции гипотиреоз можно обнаружить у 2% населения. Частота патологии щитовидной железы в мире составляет 0.2-2% [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9], в республике Узбекистан за последние 10 лет возросла с 16% до 36% [10]. Причем, наибольшей частотой выявляется снижение функции щитовидной железы, проявляющиеся субклиническим течением гипотериоза. Частота его в нашем регионе составляет 50-52%.

При гипотиреозе снижаются когнитивные функции, ухудшаются память, внимание, интеллект, развивается диссомнический синдром. У пожилых людей при тяжелой микседеме развивается деменция подкоркового типа, сопровождающаяся апатией, сонливостью, резким замедлением речи и всей психической деятельности [11]. При тяжелом, длительно существующем гипотиреозе наблюдаются значительные нарушения психики: депрессия, деменция [12]. Однако, несмотря на многолетнюю историю исследований взаимосвязи тиреоидной и неврологической патологии, изучение механизмов поражения нервной системы при гипотиреозе остается актуальной проблемой нейроэндокринологии и на современном этапе. Экспериментальные и клинические исследования последних десятилетий доказали незаменимость тиреоидных гормонов в развитии головного мозга, как во внутриутробном, так в постнатальном периодах. Изменения уровня тиреоидных гормонов приводит к нарушению дифференциации нервных клеток, непосредственно влияя на процессы синтеза белков, активности ферментов, формирования транспортных систем и процессов рецепции [15, 16].

В последние годы отечественными и зарубежными исследователями проведен ряд работ, посвященных проблеме умственного развития детей с врожденным гипотериозом, в которых преимущественно анализировался интегральный показатель интеллектуального развития - IQ [13, 14.]. У детей при своевременном начале заместительной терапии показатели IQ в большинстве случаев находятся в пределах нормальных значений, однако при сравнении со здоровыми сверстниками этот показатель на 7-10 баллов ниже [13, 14]. Все это определяет актуальность изучения молекулярных механизмов развития патологии щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз, глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа, K^+ , Na^+ -АТФ-азы.

Цель работы: Выяснить особенности и механизм нарушения биохимических свойств клеток мозга при экспериментальной патологии щитовидной железы.

Кириш: Барча эндокринологик касалликлар орасида қалқонсимон без гипотиреозга энг кўп учрайдиган касалликдир. Аёллар орасида бу касаллик ўртача 1000 тадан 19 тасида, эркеклар орасида эса 1000 тадан 1 тасида учрайди. Гипотиреоз умумий популяция аҳолисининг 2% ни ташкил қилади. Бутун дунёда қалқонсимон без касаллигининг учраш тезлиги 0.2-2% ни ташкил қилади [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9], Ўзбекистон Республикасида бу касаллик охириги 10 йилда 16-36% гача ортди [10]. Жуда кўп ҳолларда қалқонсимон без функциясининг пасайиши субклиник кўринишда намоён бўлади. Бизнинг регионда бу касалликнинг учраш тезлиги 50-52% ни ташкил этади.

Гипотиреозда когнитив функциялар пасаяди, хотира, эътибор, ақлий фаолият ёмонлашади, диссомник синдром ривожланади. Қариларда оғир микседема ҳолатида субкортикал типдаги деменция ривожланади, апатия, уйқучанлик, нутқнинг ва барча руҳий ҳолатларнинг кескин секинлашиши кузатилади [11]. Оғир ва узоқ давом этган гипотиреоздан сўнг руҳий ҳолатнинг ўзгариши кузатилади: депрессия, деменция [12]. Аммо, кўп йилар давомида тиреоид ва неврологик касалликлар орасидаги боғлиқликни ўрганишга бағишланган тажрибалар ўтказилган бўлсада, гипотиреозда нерв системасидаги шикастланишлар механизмлари ҳалигача эндокринологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Охириги ўн йилликда ўтказилган экспериментал ва клиник тажрибалар шуни исботладики, тиреоид гормонлар бош миёна ривожланишининг барча босқичларида муҳим аҳамиятга эга. Тиреоид гормонлар миқдорининг ўзгариши нев ҳужайралари ривожланишига, оксиллар биосинтезига, ферментлар активлигига, транспорт системасига ва рецепция жараёнларига бевосита таъсири аниқланган [15, 16].

Охириги йилларда маҳаллий ва хорижий тадқиқотчилар томонидан ўтказилган қатор тажрибалар болалардаги туғма гипотиреозда ақлий салоҳиятдаги ўзгаришларлар интеллектуал ривожланишнинг интеграл

кўрсаткичи(ИК) орқали белгиланган [13, 14]. Кўпгина ҳолларда замонавий ўринбосар терапия қўлланилганда ИК нормалар кўрсаткичларга эга, лекин бу кўрсаткичлар соғлом тенгдошлари билан таққосланганда 7-10 баллга паст [13, 14]. Буларнинг барчаси қалқонсимон без касалликларининг молекуляр механизмларини ўрганиш долзарб муаммолардан бири эканлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: гипотиреоз, глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа, K^+ , Na^+ -АТФ-аза.

Introduction: Among all endocrinological diseases, hypothyroidism takes a leading position. The incidence of hypofunction among women is, on average, 19 per 1000, and among males - 1 case out of 1000 [1, 2, 3]. In the general population, hypothyroidism can be found in 2% of the population. The frequency of thyroid pathology in the world is 0.2–2% [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]; in the Republic of Uzbekistan over the past 10 years it has increased from 16% to 36% [10]. Moreover, the greatest frequency revealed a decrease in thyroid function, manifested subclinical course of hypothyroidism . Its frequency in our region is 50-52%.

In hypothyroidism, cognitive functions are reduced, memory, attention, and intellect deteriorate, and a dissonic syndrome develops . Elderly people with severe myxedema develop dementia of the subcortical type, accompanied by apathy, drowsiness, a sharp slowdown in speech and all mental activity [11] . With severe, long-existing hypothyroidism, there are significant mental disorders : depression, dementia [12] . However, despite the long history of research into the relationship of thyroid and neurological pathology, the study of the mechanisms of damage to the nervous system in hypothyroidism remains an urgent problem of neuroendocrinology at the present stage. Experimental and clinical studies of recent years have proven the indispensability of thyroid hormones in the development of the brain, both in the intrauterine and postnatal periods. And changes in the level of thyroid hormones lead to impaired differentiation of nerve cells, directly affecting the processes of protein synthesis, enzyme activity, the formation of transport systems and reception processes [15, 16].

In recent years, native and foreign researchers have conducted a series of works devoted to the problem of the mental development of children with congenital hypothyroidism, which advantageously analyzed integral indicator intellectual progression- IQ [13, 14.]. In children with a timely start of replacement therapy, IQ indicators in most cases are within normal values, however, when compared with healthy peers, this indicator is 7-10 points lower [13 , 14]. All this determines the relevance of studying the molecular mechanisms of development of the thyroid gland pathology.

Key words: hypothyroidism, glucose-6-phosphate dehydrogenase, K^+ , Na^+ - ATP-ase .

Материалы и методы: Исследования проведены на 168 половозрелых крысах обоего пола, находящихся на обычном лабораторном рационе. Эксперименты проводились в осенне-зимний период.

В зависимости от модели животные были разделены на 2 группы: 12 крыс составили интактную группу, 48 крыс гипотериозом.

Модель гипотиреоза воспроизводили введением мерказолила в дозе 5 мг/кг перорально ежедневно в течение 20 и 30 дней.

Выбранные нами модели являются общепринятыми и широко применяются экспериментальной медицине в качестве классических моделей дисфункции щитовидной железы. Исследование проводили на 20-е и 30-е сутки от начала введения токсикантов.

Мы исследовали биохимические показатели – активности глюкоза 6 фосфат дегидрогеназы, активности Na^+ , K^+ -АТФазы в различных отделах мозга в динамике гипотиреоза. Активность глюкоза 6 фосфатдегидрогеназы определяли по рекомендациям М.И.Прохоровой (1982). Об активности фермента Г-6-ФДГ судили по количеству восстановленного НАДФ. H^+ после 15-минутной инкубации гомогенатов головного мозга с глюкоза-6-фосфатом на спектрофотометре СФ-4А при длине волны 340нм. Активность фермента выражали в 0.01 μM НАДФ, восстановленного за 1 мин. на 1 мг растворимого белка при 37°C. Белок определяли по методу Лоури.

Активность Na^+ , K^+ - активируемой, Mg^{+2} - зависимой АТФ-азы определяли согласно рекомендациям М.И.Прохоровой (1982) по разности активностей отсутствие уабаина и при его добавлении. Интенсивность окрашивания измеряли на спектрофотометре при длине волны 700 нм. АТФ-азную активность выражали микромолях Рн/мг белка в час.

Результаты и обсуждение: Нами были установлены высокие значения Г-6-ФДГ ($0,62 \pm 0,03$ мкмоль НАДФН/мин*мг белка) в коре головного мозга интактных самцов, а активность ее в стволе и мозжечке составила 22,6 и 14,5% от активности в коре головного мозга. Воспроизведение модели гипотиреоза у самцов крыс (на 20-е сутки) способствовало повышению активности Г-6-ФДГ на 16,1% ($P < 0,05$) в коре головного мозга, резкому увеличению ее в стволе (5,2 раза, $P < 0,001$) и в мозжечке (6,4 раза, $P < 0,001$) относительно показателей интактных животных (табл. 1).

Таблица 1

Активность Г-6-ФДГ в коре, стволе и мозжечке головного мозга экспериментальных животных

Экспериментальные группы и сроки	Активность Г-6-ФДГ мкмоль НАДФН/мин*мг белка		
	Кора	Ствол	Мозжечок
Интактная			
	$0,62 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,005$

	0,50±0,03	0,12±0,01	0,08±0,003
	Гипотиреоз:		
20 дней	0,72±0,006 ^a 0,47±0,004 ^б	0,73±0,004 ^a 0,33±0,001 ^{a,б}	0,58±0,004 ^a 0,89±0,005 ^{a,б}
30 дней	0,14±0,002 ^a 0,27±0,002 ^{a,б}	0,45±0,003 ^a 0,89±0,004 ^{a,б}	0,12±0,001 ^a 0,34±0,002 ^{a,б}

На 30-е сутки опыта активность фермента в коре головного мозга резко снизилась как по сравнению с показателями предыдущего срока (5,1 раза, $P<0,001$) и интактных крыс (в 4,4 раза, $P<0,001$). В стволе головного мозга активность данного фермента также снизилась относительно значений предыдущего срока (в 1,62 раза, $P<0,01$), хотя все ещё сохранялась выше нормативных значений в 3,2 раза ($P<0,001$). Снижение активности фермента по сравнению с показателями предыдущего срока отмечено также и в мозжечке (в 4,8 раза, $P<0,001$), хотя также как и в стволе она была выше в 13 раз ($P<0,05$) относительно нормативных значений.

Несколько иная картина нами была выявлена у самок. Так, на 20-е сутки экспериментального гипотиреоза активность Г-6-ФДГ в коре головного мозга животных существенно не изменялась по сравнению с показателями интактных крыс, тогда как в стволе и мозжечке мы наблюдали достоверное её повышение в 2,7 раза ($P<0,001$) и в 11,1 раза ($P<0,001$). По мере усугубления патологического процесса активность Г-6-ФДГ в коре головного мозга снижалась в 1,8 и 1,7 раза относительно значений интактных крыс и показателей предыдущего срока. В то же время в стволе головного мозга активность фермента выражен возрастала, достоверно превышая нормативные величины и значения предыдущего срока в 7,4 и 2,7 раза, соответственно. В мозжечке головного мозга активность фермента к 30-м суткам снизилась в 2,6 раза ($P<0,001$) относительно показателей предыдущего срока, но все еще достоверно превышала значения интактных крыс в 4,25 раза ($P<0,001$).

Вместе с тем следует сказать, что для обеспечения нормального метаболизма в головном мозге необходима хорошая работа транспортных систем, особенно ферментов активного транспорта (транспортных АТФ-аз), обеспечивающих проведения нервных импульсов с последующим восстановлением ионной асимметрии. На долю этих АТФ-аз приходится до 40% энергозатрат. В связи с этим нами была изучена активность общей и K^+ , Na^+ -АТФ-азы в различных отделах головного мозга животных различного пола.

Развитие гипофункции щитовидной железы у самцов крыс на 20-сутки эксперимента приводит к некоторой активации K^+ , Na^+ -АТФ-азы в коре, стволе и мозжечке головного мозга (в 1,2, 1,34 и 1,41 раза соответственно;

табл. 2). В дальнейшем активность фермента прогрессивно снижается: относительно показателей предыдущего срока в 1.7 ($P<0.01$) и 1.6 ($P<0.01$) раза; по отношению к значениям интактных крыс – в 1.42 ($P<0.01$) и 1.22 ($P<0.05$) раза в коре и стволе головного мозга. В тоже время в мозжечке мы наблюдали некоторое ее повышения относительно значений предыдущего срока и достоверное превышение в 1.9 раза по сравнению с показателями интактных крыс.

Таблица 2

Активность K^+ , Na^+ -АТФ-азы в коре, стволе и мозжечке головного мозга экспериментальных животных

Экспериментальные группы	Активность K^+ , Na^+ -АТФ-азы, мкг Р/мин* мг белка		
	Кора	Ствол	Мозжечок
Интактная:			
	4.01±0.23	2.24±0.12	0.44±0.05
	4.32±0.17	4.01±0.31	0.98±0.03
Гипотиреоз:			
20 дней	4.78±0.32	3.01±0.24 ^a	0.62±0.04 ^a
	5.20±0.44 ^{a,б}	2.94±0.21 ^a	0.69±0.05 ^a
30 дней	2.82±0.22 ^a	1.85±0.13 ^a	0.83±0.01 ^a
	3.60±0.17 ^{a,б}	1.09±0.14 ^{a,б}	1.03±0.02 ^б

Примечание: 1) в числителе представлены значения самцов, в знаменателе - самок; 2) а - различия между показателями интактной и опытной групп достоверны, б - различия между показателями самцов и самок достоверны.

Выводы:

1. При гипотиреозе активность Г-6-ФДГ постепенно снижается в коре и возрастает в стволе головного мозга.

2. Активность K^+ , Na^+ -АТФ-азы при гипотиреозе снижается по мере прогрессирования патологии.

Литература:

1. Дедов, И.И. Эндокринология: учебник для студентов медицинских вузов / И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2012. - 422 с.
2. Калинин, А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П.Калинин, С.В.Котов, И.Г.Рудакова. - Руководство для врачей.- 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 488 с.

3. Петунина, Н.А. Болезни щитовидной железы / Н.А.Петунина, Л.В.Трухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 216 с.
4. Петунина, Н.А. Гипотиреоз: подходы к диагностике и лечению /Н.А.Петунина, Л.В.Трухина, Н.С.Мартиросян // Consilium medicum. - 2012. - N 2. -С.80-83.
5. Практическая эндокринология / под. ред. Г.А.Мельниченко. - М.:Практическая медицина. - 2009. - 352 с.
6. Сарвилина, И.В. Субклинический гипотиреоз в практике семейного врача: от эпидемиологии к доказательной фармакотерапии / И.В.Сарвилина, Ю.С.Макляков, Е.Ф.Шин // Российский семейный врач. - 2005. - N 3. - С.34-42.
7. Спирин, Н.Н. Антитиреоидные антитела как фактор развития тяжелых неврологических осложнений у больных первичным гипотиреозом / Н.Н.Спирин, Ю.К.Александров, Е.Л.Касаткина, Т.Ю.Никанорова // Нейроиммунология. - 2009. - Т. 7. - №2. - С.32-37.
8. Шустов, С.Б. Клиническая эндокринология / С.Б.Шустов, В.Л.Баранов, Ю.Ш.Халимов. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2012.– 632 с.
9. Canaris, G.J. The Colorado thyroid disease prevalence study / G.J.Canaris, N.R.Manowitz, G.Mayor, E.C.Ridgway // Archives of Internal Medicine - 2000. - Vol.160. - P.526-534.
10. Нугманова Л.Б., Муратова Ш.Т., Абдазарова Р.Б., Атаджанова М.М., Шарипова Ф.К. Перинатальные аспекты и тиреоидный статус новорожденных от женщин узбекской популяции с тиреоидитом Хашимото в стадии гипотериоза.
11. Товажнянская Е.Л. Неврологические осложнения первичного гипотиреоза различного генеза // Международный медицинский журнал, 2013. -№1. -с.15-17.
12. Эркенева Л.Д. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе // Кубанский научный медицинский вестник 2012. -№1. –с.197-199.
13. Филимонова Н.А. Врожденный гипотиреоз: медико-психологическая реабилитация и адаптация больных в обществе//автореф.канд.диссертации М.- 2003.-24с.
14. Филимонова Н.А., Шилин Д.Е. Печора ОЛ Андрейченко А.П. Касаткина Э.П. Интеллектуальное развития детей с врожденным гипотиреозом// Проблемы эндокринологии 2003. -Т.4 -№49. -с.26-32.
15. Rovet J.F., Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism//Pediatr. 2000 -Vol.105 -№3 Ptl1. -p.515-522.
16. Castanet M.,Polak M. Nineteen Years of National Screening of Congenital Hypothyroidism: Familial Cases with Thyroid Dysgenesis suggest the Involvement of Genetic Factors // J. Clin. Endocrinol; Metab.2001.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TNF-А У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Набиева Д.А., Бобоев К.Т., Мирхамидов М.В.

Набиева Дилдора Абдумаликовна. Ташкентская медицинская академия.
Факультетская и госпитальная терапия №1. Д.м.н. Заведующая кафедры.
Эл.почта: dil_nab@mail.ru. Тел: +998951425842

Бобоев Кодиржон Тухтабоевич. Научно-исследовательский институт
гематологии и переливания крови МЗ РУз. Отделение молекулярной
медицины и клеточной технологии. Заведующий отделением. Эл.почта:
saboboev@mail.ru Тел: +998903193957

Мирхамидов Мирзиёд Василджанович.
Ташкентская медицинская академия. Факультетская и госпитальная терапия
№1. Ассистент кафедры. Эл.почта: mziyod@mail.ru Тел: +998903538971

Ташкентская медицинская академия, Научно-исследовательский институт
гематологии и переливания крови

Патогенез ревматоидного артрита (РА), несмотря на многолетние фундаментальные исследования, остается нераскрытым. Достижения медицинской иммунологии в области ревматологии расшифровали некоторые механизмы развития воспалительного процесса в суставах, связанные с локальными и системными эффектами цитокинов [1, 5]. По мнению авторов, воспаление, лежащее в основе патологического процесса при РА, во многом зависит от баланса продукции цитокинов с провоспалительной и анти воспалительной активностью, растворимого антагониста интерлейкина-1 (IL-1), растворимых TNFα рецепторов, с преобладанием продукции первых над вторыми [5, 11, 14]. Важное значение TNFα в патогенезе РА определяется широким спектром биологических эффектом, его способностью стимулировать синтез таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, гранулоцитарные макрофаги (ГМ), колоне стимулирующие факторы (КСФ), а также способностью вызывать деструкцию хрящевой и костной ткани [8].

Согласно данным литературы, зависимость уровня продукции клетками цитокинов от точечных замен в промоторных участках генов цитокинов, делает более понятным ассоциированность полиморфизма этих генов с РА и ставит их в ряд кандидатных генов, ассоциированных с развитием и характером течения патологии [3, 4]. Молекулярно-генетические исследования показали аллельный полиморфизм генов цитокинов, которые вносят существенный вклад в экспрессию конечных продуктов самих белков [12]. Для генов TNFα известен целый ряд аллельных вариантов в про

моторных и интронных областях, ассоциированных с повышенной или пониженной продукцией цитокина, а также развитием целого ряда заболеваний [8]. Учитывая, расовые и этнические особенности распределения генов, представляло интерес изучение полиморфизма гена TNF α у лиц узбекской национальности, страдающих РА.

Цель работы: изучение полиморфизма G/A гена TNF α гена у больных РА узбекской национальности.

Материал и методы исследования.

Пациенты с РА проходили обследование в отделениях кардиоревматологии и СКАЛ артрологии 1-й клиники ТМА. В исследование включено 77 больные РА, средний возраст $54,72 \pm 12,32$ лет. Средняя продолжительность заболевания $8,63 \pm 7,56$ лет. Дебют суставного синдрома в основном приходится на средний возраст. К моменту включения в исследование преобладала поздняя стадия РА (71%). Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 39 пациентов, при этом средняя концентрация РФ в сыворотке всех пациентов составила $207,22 \pm 201,01$ Ед/мл. По степени активности воспаления распределение пациентов составило: низкая ($DAS28 < 3,2$) - 9 пациента (11,6%), средняя ($3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$) - 49 пациента (63,7%), высокая ($DAS28 > 5,1$) – 19 пациентов (24,7%), при этом средний индекс DAS28 составил $5,85 \pm 0,84$ балла. Пациенты в состоянии ремиссии в исследование не включались. У 2,6% больных рентгенологически определялась четвертая стадия, 7,8% больных рентгенологически определялась третья стадия, 36,4% больных рентгенологически определялась вторая стадия и 53,2% больных рентгенологически определялась первая стадия. 90,9% больных были ограничены в выполнении профессиональных и непрофессиональных обязанностей (II и III ФК). Среднее значение индекса HAQ составило $2,63 \pm 0,71$. Внесуставные (системные) проявления (ВП) были выявлены у 8 больных, что составило 10,4% от общей группы. В качестве внесуставных проявлений РА регистрировались: подкожные ревматоидные узлы, кардит и коронариит. Ревматоидные узлы были выявлены у 5 больных. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены G/A гена TNF α служили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови больных (77 пациентов с ревматоидным артритом (основная группа), 81 контрольная группа) набором для экстракции РНК/ДНК из клинического материала «АмплиПрайм-РИБО-преп». Для выявления полиморфизма гена коллагена I типа проведена полимеразной цепной реакции с набором реагентом для определения полиморфизма G/A гена TNF α (G308A).

Исследования полиморфизма G/A гена TNF α проводили в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИ гематологии и переливания крови под руководством д.м.н. профессора Бабаева К.Т. с

помощью системы «SNP-экспресс» выявляли мутации (полиморфизм) в геноме человека. Образцы крови для полимеразной цепной реакции (ПЦР) отбирали в пробирки с ЭДТА «VAC-CUETTE» (Австрия). Экстракцию геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили методом стандартной фенольно-хлороформной депротеинизации с некоторыми модификациями, а также с использованием наборов РНК-сорб ООО «ИнтерЛабСервис» и «ДНК-экспресс кровь» ООО «Литех» (Москва) для определения полиморфизм в геноме человека G/A гена TNF α согласно инструкции производителей. Качество образцов ДНК проверено на спектрофотометре NanoDrop 2000 «ThermoScientific» (USA). Анализу подвергается геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели. Тест-системы «SNP-экспресс» работают в узком диапазоне концентраций ДНК: при слишком высокой концентрации ДНК велик риск эффективного прохождения неспецифической реакции и появления ложных гетерозигот; при слишком низкой концентрации ДНК ПЦР может не пройти вовсе. Рабочая концентрация ДНК составляет примерно 10 нг/мкл. Генотипирование полиморфизма G/A гена TNF α (G308A) проводили с помощью программируемого термоциклера «Applied Biosystems» 2720 (США) с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров наборов коммерческой компании ООО «Литех» (Москва) и ООО «MedLab» (Санкт-Петербург) по инструкции производителей. Условия для ПЦР оптимизировали путем варьирования временных и температурных параметров реакции, а также применяя различные концентрации MgCl₂ для обеспечения специфичности реакции. Продукты ПЦР реакции анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле. Фрагменты ДНК визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете после окрашивания геля бромистым этидием в концентрации 1 мкг/мл. Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f=n/2N$ и $f=n/N$. Прогностическую эффективность (AUC-классификатор) изученных генетических маркеров определяли по стандартной формуле: $AUC=(Se+Sp)/2$. Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 . Различие частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. С помощью пакет программы «OpenEpi 2009, Version 2.3», проводилась оценка отношения шансов и 95% доверительного интервала, оценка относительного риска (CI и OR).

Результаты и их обсуждение.

Существенной проблемой оценки роли любого полиморфизма в развитии патологий является его неоднородность в отдельных популяциях.

При любых генетических исследованиях необходимо учитывать популяционные особенности распределения частот полиморфных вариантов анализируемых генов. В настоящее время популяционные данные о частотах аллелей генов в узбекской популяции представлены лишь незначительными разрозненными данными. Поэтому большой интерес заслуживает изучение генетического разнообразия в узбекской популяции. В связи с этим, популяционный анализ кандидатных генов является первым шагом при исследовании значимости популяционного полиморфизма. У 81 практически здоровых лиц узбекской национальности (контрольная группа) анализ полиморфизма гена G/A гена TNF α (табл. 1) показал наличие G аллеля у 92,0% обследованных и лишь у 8% присутствовал A аллель. Следует сказать, что гомозиготный генотип G/G гена TNF α был выявлен у 68 (у 83,9%) обследованных) практически здоровых лиц, тогда как гетерозиготный вариант G/A установлен лишь у 13 (16,1%) доноров. Мутантный гомозиготный A/A вариант данного гена в обследованной узбекской популяции не выявлен. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии в узбекской популяции мутантного гена TNF α , в основном для данной популяции был характерен гомозиготный G/G вариант гена TNF α . Полученные нами данные несколько отличаются от европейской популяции, и Сириби, в которой частота дикого гомозиготного G/G варианта составляет 0,8991, гетерозиготного аллеля G/A составляет 0,0973, мутантного A/A варианта – 0,0035 [7]. Полученные нами данные в определенной степени совпадают с показателями монголоидной расы: G/G - 73-96%, G/A - 4-24% и A/A вариант - 0-3% (на основании электронных баз данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) [10] и Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefrequencies.net>) [9].

В общей популяции больных РА узбекской национальности (основная группа) анализ полиморфизма гена G/A гена TNF α нами была выявлена высокая частота G аллеля (87,7%), тогда как аллель A выявлен у 12,3% обследованных (табл.1). Полученные результаты достоверно не отличались от значений распределения аллелей в общей узбекской популяции, хотя отмечена тенденция к увеличению частоты A аллеля (1,54 раза). Частота распределения генотипов в общей популяции больных РА свидетельствовала о преобладании дикого гомозиготного генотипа G/G (75,3%), тогда как гетерозиготный G/A вариант встречался у 24,7% обследованных больных, мутантный вариант генотипа TNF α в обследованной группе не был выявлен. Полученные нами результаты показали отсутствие достоверных различий в распределении генотипов TNF α относительно практически здоровых доноров. Вместе с тем следует отметить тенденцию к увеличению частоты гетерозиготного варианта гена TNF α относительно значений практически здоровых лиц (увеличение в 1,54 раза), хотя различия носили статистически незначимый характер.

Таблица 1

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов
полиморфизма G/A гена TNF α в основной группе пациентов с РА и
контрольной выборке**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ ²	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контроль							
	Abs	%	Abs	%						
G	135	87.7	149	92.0	1.6	0.2	1.5	0.78-3.0	1.6	0.76-3.39
A	19	12.3	13	8.0						
G/G	58	75.3	68	83.9	1.8	0.2	0.9	0.76-1.05	0.6	0.26-1.28
A/G	19	24.7	13	16.0	1.8	0.2	1.5	0.8-2.8	1.7	0.77-3.76
A/A	0	0.0	0	0.0						

В связи с этим представляло интерес анализ распределения аллелей и вариантов гена TNF α в зависимости от наличия РФ. Как было отмечено ранее, у 39 пациентов с РА был серопозитивный (подгруппа А) и у 38 – серонегативные (подгруппа Б) варианты. Распределение аллелей показало некоторое увеличение А аллеля (в 1,41 раза) у серонегативных пациентов, чем у серопозитивных (табл. 2 и 3). Относительно практически здоровых лиц статистически значимых различий мы не выявили у РФ+, тогда как у больных РФ- частота аллеля А в 1,81 раза превышала общую популяцию практически здоровых доноров. Анализ распределения вариантов генов в 2-х сравниваемых группах больных РА показал достоверно более низкую частоту встречаемости дикого гомозиготного G/G варианта (71,1%) и высокую частоту гетерозиготного G/A варианта (28,9%) у серонегативных пациентов. Следовательно, серонегативный вариант РА характеризовался относительно более высокой (1,18 раза) частотой гетерозиготного генотипа TNF α . OR развития РФ- варианта РА при наличии гетерозиготности достоверно возрастал в 2,1 раза относительно общей популяции. Однако следует сказать, что достоверных различий в распределении аллелей и вариантов генотипов данного цитокина между подгруппами А и Б мы не выявили.

Таблица 2

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов
полиморфизма G/A гена TNF β в подгруппе А пациентов с РА и
контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ ²	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Подгруппа А		Контроль							
	Abs	%	Abs	%						
G	70	89.7	149	92.0	0.3	0.6	1.3	0.55- 2.95	1.3	0.51-3.3
A	8	10.3	13	8.0						
G/G	31	79.5	68	83.9	0.4	0.5	0.9	0.7-1.14	0.7	0.27-1.96
A/G	8	20.5	13	16.0	0.4	0.5	1.3	0.5-2.8	1.3	0.50-3.58
A/A	0	0.0	0	0.0						

Таблица 3

**Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов
полиморфизма G/A гена TNF β в подгруппе Б пациентов с РА и
контрольной группе**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ ²	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	Подгруппа Б		Контроль							
	Abs	%	Abs	%						
G	65	85.5	149	92.0	2.4	0.1	1.8	0.84- 3.83	1.9	0.82- 4.55
A	11	14.5	13	8.0						
G/G	27	71.1	68	83.9	2.7	0.1	0.8	0.67- 1.05	0.5	0.18- 1.17
A/G	11	28.9	13	16.0	2.7	0.1	1.8	0.89- 3.64	2.1	0.85- 5.33
A/A	0	0.0	0	0.0						

При этом популяционная частота распределения аллелей по РХВ в контрольной группе составила G=0,92, A=0,08. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,85; G/A=0,15; A/A=0,06, наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,84; G/A=0,16; A/A=0 ($\chi^2=0,61$; P=0,4). У больных РА частота распределения аллелей по РХВ составила G=0,92, A=0,08. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,77; G/A=0,22; A/A=0,01, наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ: G/G=0,75; G/A=0,25 ($\chi^2=1,52$; P=0,2).

Прогностическая эффективность полиморфизма G/A гена TNF α у больных РА представлена в таблице 4. Как видно из табл.4, специфичность, чувствительность, прогностическая эффективность и OR определения гетерозиготного варианта гена данного цитокина в общей популяции и серопозитивных больных довольно низка. Эти показатели несколько выше у пациентов с РФ- формой РА.

Таблица 4

Прогностическая эффективность полиморфизма G/A гена TNFα							
N	Генетический маркер	S_E	S_P	AUC	OR	95%CI	*p
1	G/A гена TNFα Основная группа	0.25	0.84	0.54	1.6	0.76-3.39	0.2
A	Серопозитив РА	0.20	0.84	0.52	1.3	0.51-3.3	0.3
Б	Серонегатив РА	0.29	0.84	0.5	1.9	0.82-4.55	0.1

Анализируя полученные результаты, следует сказать, что G аллель гена TNF α является благоприятным и характеризуется низкой продукцией провоспалительного цитокина TNF α [3, 4, 8]. Согласно исследованиям Н.С. Шкаруба (2012), носители генотипа -238GG характеризовались сниженной спонтанной продукцией TNF α в культурах мононуклеарных клеток в сравнении с гетерозиготами -238GA (H=3,8; Z=-1,92; p=0,05), в то же время стимуляция клеток КонА вызывала у них более выраженное усиление продукции этого цитокина (H=3,95; Z=-1,99; p=0,046) [8]. Действительно, умеренные и хорошие ответы на TNF α -блокирующую терапию указывали носители генотипа G/G, по сравнению с пациентами генотипа G/A, а редкий A/A генотип был сильно связан с отсутствием ответа на терапию [13]. Полученные нами данные перекликаются с литературными, в которых показана коррелятивная связь генотипа TNF α с уровнем АЦЦП [2]. Авторы установили, что носители мутантного A/A генотипа TNF α достоверно чаще выявлялись в группе АЦЦП-негативного, чем АЦЦП-позитивного РА (p=0,03). Влияние генотипов носило дозозависимый эффект: самый высокий уровень АЦЦП был выявлен у носителей гомозиготного генотипа дикого типа G/G, более низкие значения у носителей генотипа G/A и самые низкие у носителей гомозиготного мутантного генотипа A/A. Следует сказать, что иммунные нарушения при РА имеют 2 основных компонента: формирование циркулирующих иммунных комплексов, оседание их в синовиальной оболочке сустава и активацию медиаторов воспаления; активированные макрофаги продуцируют протеазы и цитокины, приводящих к пролиферации синовиоцитов, разрушение хряща, кости, сухожилий и, как следствие деформации сустава [1, 6]. Основным иммунологическим маркеров РА является РФ, который вырабатывается при усилении пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. Однако специфичность, чувствительность и прогностическая эффективность РФ очень низка и в основном он

положителен на начало заболевания, при длительно текущем – не выявляется; у небольшого процента серонегативных пациентов через некоторый промежуток времени становится серопозитивным. Наряду с этим при серонегативном варианте РА воспаление носит пролиферативный, при серопозитивном – экссудативный характер [11]. На основании полученных данных, так и данных литературы следует сказать, что более высокая частота А аллеля и гетерогизотного G/A варианта гена TNF α могут указывать на пролиферативный характер развития патологического процесса. Согласно исследованиям Д.А. Горячевой и др. (2018), оценка шансов зависимости степени активности заболевания по DAS28 от наличия или отсутствия РФ показал значительную связь более тяжелого течения заболевания (DAS28>5,2) и серопозитивности (OR=1,54, 95%, p<0,05), тогда как у лиц с серонегативным РА такую зависимость не наблюдали [1]. Авторы подтвердили о большей эффективности антицитокиновой у лиц с серонегативным РА.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить:

1. Для узбекской популяции характерно наличие G аллеля у 92,0% и 8% - А аллель. Гомозиготный генотип G/G гена TNF β выявлен у 83,9% обследованных практически здоровых лиц, гетерозиготный вариант G/A - у 16,1% доноров. Мутантный гомозиготный A/A вариант данного гена в обследованной узбекской популяции не выявлен.
2. У больных ревматоидным артритом отмечена тенденция к увеличению частоты гетерозиготного варианта гена TNF β относительно значений практически здоровых лиц, хотя различия носили статистически незначимый характер.
3. Серонегативный вариант РА характеризовался относительно более высокой частотой гетерозиготного генотипа TNF β . OR развития РФ- варианта РА при наличии гетерозиготности достоверно возрастал в 2,1 раза относительно общей популяции.

РЕЗЮМЕ

на статью Набиевой Д.А., Бобоева К.Т., Мирхамидова М.В. «Особенности распределения полиморфизма гена TNF- β у больных ревматоидным артритом»

Изучен полиморфизм гена TNF β у больных ревматоидным артритом (РА) узбекской популяции. Для узбекской популяции характерно преобладание G аллеля (92,0%) и гомозиготного генотипа G/G гена (83,9%). У больных РА отмечена тенденция к увеличению частоты гетерозиготного варианта гена TNF β , особенно для серонегативного варианта. Относительный риск развития РФ- варианта РА при наличии гетерозиготности достоверно возрастал в 2,1 раза относительно общей популяции.

Ключевые слова: узбекская популяция, ревматоидный артрит, полиморфизм гена TNF β .

Набиева Д.А., Бобоев К.Т. ва Мирхамидов М.В. «Ревматоидли артритли беморларда TNF- β гени полиморфизмининг ўзига хос хусусиятлари» мақоласига қисқача

РЕЗЮМЕ

Ўзбек миллатига мансуб ревматоидли артрит (РА) билан оғриган беморларда TNF β гени полиморфизми ўрганилган. Ўзбек миллатига асосан шу геннинг G аллели (92,0%) ва гомозигота G/G генотиби (83,9%) ҳослиги аниқланди. РА беморларда TNF β генининг гетерозигота варианты кўпроқ учраши аниқланди, айниқса унинг серонегатив шаклида. Умумий популяцияга нисбатан РАнинг РФ- варианты ривожланиш нисбий ҳавфи ишонарли 2,1 маротаба гетерозиготалиларда юқоридир. **Калит сўзлар:** ўзбек миллати, ревматоидли артрит, TNF β гени полиморфизми.

Nabieva D.A., Boboev K.T. and Mirhamidov M.V. Summary of the article "Polymorphism of the TNF- β gene in patients with rheumatoid arthritis"

SUMMARY

The polymorphism of the TNF β gene was studied in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Uzbek people. The ethnicity of this gene was determined by the G allele (92.0%) and the homozygous G/G genotype (83.9%). RA patients were more likely to have a heterozygous variant of the TNF β gene, especially in its seronegative form. In comparison with the general population, the Rheumatoid Factor - variant of RA is 2.1 times higher in heterozygotes than in the general population. Keywords: Uzbek nation, rheumatoid arthritis, polymorphism of TNF β gene.

Список использованной литературы

1. Горячева Д.В., Исаева Б.Г., Кулембаева А.Б. и др. Серопозитивный и серонегативный ревматоидный артрит: особенности патогенеза, клиники и лечения генно-инженерными биологическими препаратами // Медицина (Алматы).- 2018.- №3(189).- С.122-126.
2. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител // Научно-практическая ревматология.- 2016.- Т.54(1).- С.21-30.
3. Коненков В.И., Зонова Е.В., Леонова Ю.Б. и др. Возможности использования генотипирования цитокинов с регулирующей воспалением активностью в качестве биологических маркеров прогноза эффективности терапии ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология.- 2010.- Т.48(5).- С.19-26.
4. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В. и др. Комплексный анализ полиморфизма в промоторных участках генов цитокинов IL-1 β T-31C, IL-6 G-

- 174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T и IL-10 C-592G в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита // Медицинская иммунология.- 2010.- Т.12(4-5).- С.361-374.
5. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017.- 464с.
 6. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден. Основы клинической иммунологии /Перевод с англ.- 5-е изд.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 416с.
 7. Шевченко А. В. Иммуногенетический анализ полиморфизма генов цитокинов, матричных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов при ряде мультифакториальных заболеваний // Дисс. ...д.б.н.- Новосибирск, 2015.- 441с.
 8. Шкаруба Н.С. Аллельный полиморфизм генов IL1 β , TNF и его рецепторов у больных ревматоидным артритом и эффективность антицитокиновой терапии //Автореф. дисс...к.м.н.- Новосибирск, 2012.- 20с.
 9. Электронные базы данных Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefrequencies.net>)
 10. Электронные базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>)
 11. Nona T. Colburn. Review of Rheumatology.- London: Springer-Verlag London Ltd, 2012.- P.729.
 12. Qidwai T., Khan F. Tumour Necrosis Factor Gene Polymorphism and Disease Prevalence. REVIEW //Scand. J. Immunol.-2011.- V.-74.-P. 522–547.
 13. Seitz M., Wirthmuller U., Moller B., Villiger P.M. The -308 tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients // Rheumatology (Oxford).- 2007.- Vol.46.- P.93-96/
 14. Syed Shafiaa, Zafar Amin Shaha, Fayaz A. Sofib. TNF- α , IL-1 β and IL-6 Cytokine Gene Expression in Synovial Fluid of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients and Their Relationship with Gene Polymorphisms // Rheumatology (Sunnyvale). - 2016. - Vol.6. - P.

УДК: 616.8:578.828-07-036.4

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВИРУСА
ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА У ДЕТЕЙ: РЕАЛИИ
КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ПРОБЛЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА**

**САИДХОДЖАЕВА САИДА НАБИЕВНА, МАДЖИДОВА ЁКУТХОН
НАБИЕВНА**

Ташкентский педиатрический медицинский институт

dr.saida25@gmail.com

Резюме

В представленной статье отражена актуальность изучения поражений нервной системы у детей с ВИЧ-инфекцией, приведена классификация

первичных и вторичных ВИЧ-ассоциированных поражений нервной системы, а также детально описан спектр клинических проявлений, диагностических и лечебных методик.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, нейрокогнитивные расстройства, ВИЧ-энцефалопатия

БОЛАЛАРДА ИНСОН ИММУНО ТАНКИСЛИГИ ВИРУСНИНГ НЕВРОЛОГИК АСОРАТЛАРИ: КЛИНИКА ТАЪМИНОТИ ВА МЕНЕДЖМЕНТ МУАММОЛАРИ

Резюме

Такдим этилган макола ОИВ инфекцияси бўлган болаларда асаб тизимининг шикастланишларини ўрганишнинг долзарблигини акс эттиради, асаб тизимининг ОИВ билан боғлиқ бирламчи ва иккиламчи зарарланишларини таснифлайди, шунингдек клиник кўриниш, диагностика ва даволаш усуллариининг батафсил тавсифини беради

Калит сўзлар: ОИВ инфекцияси, болалар, нейрокогнитив зарарланиш, ОИВ энцефалопатияси

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF THE HUMAN IMMUNO DEFICIENCY VIRUS IN CHILDREN: REALITIES OF CLINICAL PRACTICE AND MANAGEMENT PROBLEMS

Resume

The presented article reflects the relevance of studying the lesions of the nervous system in children with HIV infection, provides a classification of primary and secondary HIV-associated lesions of the nervous system, as well as a detailed description of the range of clinical manifestations, diagnostic and therapeutic methods.

Key words: HIV infection, children, neurocognitive disorders, HIV encephalopathy

Около 3,4 миллионов детей по всему миру инфицированы вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)/СПИД. Значительная часть детей, имеющих показания к антиретровирусной терапии на сегодняшний день не получает ее [1]. Неврологические проявления ВИЧ частое явление как для детей, так и для взрослых. Широкий спектр неврологических состояний может быть вызван вирусом иммунодефицита, однако, повреждение центральной нервной системы данным вирусом, влияющее на развитие мозга у эмбриона и младенца, приводит к наиболее тяжелому осложнению поражения нервной системы – ВИЧ энцефалопатии. У детей, не получающих лечение, распространенность заболевания варьирует от 20% до 60% [2,3,4]. Спектр неврологических осложнений, возникающих у детей, зараженных

ВИЧ достаточно широк и сложен. В таблице 1 приведены некоторые примеры, включая распространенность, критерии диагностики и специфические особенности каждого из этих состояний. Лечение неврологических осложнений ВИЧ-инфекции часто затрудняется различными обстоятельствами. В этой статье резюмируется спектр нейро-ВИЧ проявлений у детей, особое внимание уделено нейро-когнитивным и поведенческим нарушениям; исследуется эффективность лечения на первичные неврологические проявления и обсуждаются трудности идентификации и решения данных проблем в условиях ограниченных ресурсов.

Таблица 1. Некоторые клинические проявления ВИЧ-ассоциированных заболеваний нервной системы

Проявление	Распространенность	Диагностические критерии	Комментарий
Энцефалопатия	У 18% больных является первым клиническим проявлением ВИЧ [49]; У 12%-23% развивается выраженная энцефалопатия, обычно в течение первого года жизни [18, 30, 50]; У 35-50% детей, больных ВИЧ в будущем развивается энцефалопатии [51]; Без анти-ретровирусной терапии развивается у 50%-90% всех ВИЧ-инфицированных младенцев и детей [52];	CDC 1994: Хотя бы один из следующих признаков присутствует ≥ 2 месяцев: (1) неспособность достичь или потеря этапа развития или потеря интеллектуальных способностей, обнаруженные стандартной шкалой развития или нейропсихологическими тестами; (2) Замедленный рост мозга или приобретенная микроцефалия, обнаруживаемая при измерении длины окружности головы или атрофии мозга на сканере компьютерной томографии или МРТ (последовательное	Несмотря на то, что после появления антиретровирусной терапии [33], наблюдался значительный спад в заболеваемости и распространении ВИЧ-энцефалопатии, уменьшение распространенности ВИЧ-энцефалопатии выходит за рамки эффекта антиретровирусной терапии. Значительное количество противовирусных препаратов негативно влияет на развитие ЦНС [53]. Предлагаются другие мероприятия, направленные на улучшение функционирования ЦНС.

		сканирование для детей <2 лет); (3) Приобретенный симметричный моторный дефицит, проявляющийся 2 или более признаками: парез, патологические рефлексy, атаксия или нарушение походки.	
Поведенческие проблемы или психиатрические расстройства	Поведенческие нарушения наблюдаются у 35% всех ВИЧ-инфицированных больных [10] Психиатрические проявления – у 48%-61% [24, 38, 54]; 17,1% ВИЧ-инфицированных пытались совершить суицид в течение последних 12 месяцев [54]. 8 исследований на эту тему посвящены внутриутробному инфицированию [55]; • Синдром дефицита внимания и гиперактивности наблюдается в 28,6% (по сравнению с 2%-14% ВИЧ-отрицательных детей); • Тревожные расстройства – в 24,3% случаев; • Депрессия – в 25% случаев.	Скрининг в таких случаях остается стандартным для всех пациентов, с подозрением на поведенческие расстройства. Диагноз и лечение осложняются накладывающимся эффектом различных кофакторов. Более того, побочные эффекты от антиретровирусной терапии также приводят к неблагоприятным нейро-поведенческим последствиям, например эфавиренз (efavirenz) [56].	Метилфенидат может быть использован для пациентов, проходящих терапию от синдрома дефицита внимания и гиперактивности [57]. Чем дольше живет ребенок, тем более явно будут проявляться нейроповеденческие осложнения.
Оппортунистические инфекции	Бактериальный менингит отмечается у 8%-34% Вич-инфицированных	Стандартная комплексная инфекционная проверка для всех ВИЧ-	• Клинические проявления туберкулеза может быть нетипичным

ии, например цитомегаловирус, туберкулез или гемофильная палочка	детей [10, 50, 58]. Риск выше у непривитых ВИЧ-инфицированных детей, чем у ВИЧ-инфицированных взрослых [59,60] • Наиболее частыми оппортунистическими агентами являются пневмококк и менингококк В-типа и бактериями [56,60] • Туберкулезный менингит распространен у ВИЧ-инфицированных детей в связи с высоким уровнем распространения туберкулеза В условиях ограниченных ресурсов наиболее распространенной оппортунистической инфекцией является цитомегалия, которая вызывает острый или хронический энцефалит или вентрикулит, острую или подострую невропатию.	инфицированных детей. Обычный скрининг на туберкулез, осторожность с интерпретацией, так как результаты могут не совпадать с таковыми у детей с отсутствием иммунитета	(отсутствие типичных признаков или их слабовыраженное проявлением) [61] • Возможно возникновение двойной инфекции, что необходимо принять во внимание у детей, не реагирующих на адекватную терапию против одного выделенного патогена • У ВИЧ-инфицированных детей также есть риск заражения криптококковым менингитом, прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатией, токсоплазменным энцефалитом и цитомегаловирусным энцефалитом
Эпилепсия	Общая статистика неизвестна. Небольшие исследования приводят частоту 7,6% до 14%.	Эпилепсия у ВИЧ-1-инфицированных детей может относиться напрямую к вирусному повреждению или может быть связана с вторичными поражением ЦНС.	Главные сложности - взаимодействия лекарств (противосудорожных и антиретровирусных) между собой. Фенитонин, фенобарбитал и карбамазепин повышает метаболическую

			активность цитохромного комплекса P450, использование которого одновременно с ингибиторами протеазы может привести к субтерапевтическому эффекту антиретровирусных препаратов (ингибиторов протеаз) и к неудаче в лечении [63]. Напротив, ингибиторы протеазы могут, повышать концентрацию антиэпилептических препаратов (АЭП) до токсического уровня ингибированием цитохромной системы P450. некоторые АЭП не взаимодействуют с антиретровирусной терапией. Вальпроат натрия или вальпроевая кислота и ламотриджин рекомендуются в качестве первоочередных препаратов [62]. Альтернативой является леветирацетам.
Цереброваскулярная	Геморрагический инсульт или ишемия – наиболее частые	Ишемические инсульты: • Эмболический	Есть риск возникновения мойя-подобного

болезнь	варианты очаговых неврологических проявлений у ВИЧ-1-инфицированных детей [64, 65]. Наблюдаются у 2,5%-11% ВИЧ-инфицированных детей [10,58,66].	или • Вторичный инфекционный васкулит Гиперкоагуляционные состояния связанные с увеличением С-реактивного белка и/или дефицитом белка S [67]. Также развивается васкулопатия, включая аневризматическое расширение сосудов Виллизиего круга, с или без ишемических нарушений или кровоизлияний.	синдрома (а moyamoya-like syndrome). Васкулопатия обусловлена либо прямым вирусным повреждением, либо вторичными изменениями. Случаи, поддающиеся лечению, следует исключить до того, как подтвердится предположение о том, что ВИЧ-1 является единственной первопричиной [68,69].
Первичные лимфомы ЦНС	Наиболее распространенное объемное поражение ЦНС у детей, страдающих СПИД, и вторая по частоте причина очаговой неврологии после инсульта [71]. Обычно лимфомы мультифокальные В-клеточные.	Клиника подострая: • Изменения психического состояния и поведении, • Головные боли, • Судорожные приступы • Очаговые неврологические симптомы. Диагностика основана на МРТ с контрастным усилением (выявление опухолевых масс, отека мозговой ткани. Подтверждение наличия вируса Эпштейна-Барра в спинномозговой жидкости может подтвердить наличие лимфомы [70].	Прогноз неблагоприятный [70]. Эмпирическое лечение от туберкулеза и токсоплазмоза рекомендуются для тех случаев, когда диагноз не определен [70].
Периферическая нейропатия	Распространенность: 5%-6% ВИЧ-инфицированных пациентов (вероятно, данные занижены) [10,	Жалобы: • Парестезии, • Боль и • Слабость.	Тяжелое общее состояние больного может доминировать в клинической картине и маскировать

атия	58, 72, 73]. Дистальная чувствительность или аксональная нейропатия – наиболее распространенная форма. Она напрямую относится к инфекции ВИЧ-1 и часто усугубляется антиретровирусной терапией, в особенности нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, диданозином и ставудином.	Острая и подострая демиелинизирующая нейропатия из-за ВИЧ-1 инфекции относительно редкий случай у ВИЧ-инфицированных детей, появляющийся либо во время сероконверсии, либо как часть синдрома иммунной реконструкции [74, 75, 76, 77].	локальный периферический неврологический дефицит Может потребоваться прекращение антиретровирусной терапии. Показан положительный эффект L-карнитина и габапентина.
Миопатия	У детей развивается редко [78].	ВИЧ миопатия, зидовудин- и ставудин-индуцированная митохондриальная миопатия или вторичная миопатия (вследствие оппортунистической инфекции или лимфомы) [79,80]. Слабость в мышцах (часто), боль и повышенный уровень креатинкиназы.	
Вакуолярная миелопатия	Относительно частый случай у взрослых, получающих антиретровирусную терапию, но редкое заболевание у детей [75].	Миелопатии могут возникать из-за оппортунистических инфекций (вирус герпеса, вирус ветряной оспы, цитомегаловирус) или опухоли [81].	
Митохондриальная токсич	Выявляется у ВИЧ-инфицированных детей. Часто является побочным эффектом	• Лактоацидоз, • Кардиомиопатия, • Невропатия, • Миопатия,	Может быть прямым эффектом ВИЧ или быть следствием медикаментозной

ность	этиологической терапии, особенно ставудина и диданозина [82].	• Липоатрофия, • Панкреатит и • Подавление костного мозга.	токсичности [83].
Дислипидемия и синдром липодистрофии	Может возникнуть как побочный эффект антиретровирусной терапии. Распространённость неизвестна.	Липодистрофии- • Потеря подкожного жира, • Потеря висцерального жира • Метаболические расстройства, такие как гиперхолестеринемия и инсулинорезистентность [84]. У детей с липодистрофией повышен риск атеросклероза и сердечно сосудистых и цереброваскулярных событий [85].	У детей с быстрым иммунологическим ответом часто развивается липодистрофия высокой степени [84].
Воспалительный синдром восстановления иммунитета (IRIS)	Частое осложнение у детей. Возникает чаще всего в течение первых нескольких недель после начала антиретровирусной терапии.	Часто проявляется инфекционными заболеваниями: • Микобактерии • Вирус ветряной оспы, • Вирус герпеса, • Криптококк неогормона [86], И неинфекционными заболеваниями: • Опиостонус-миоклонус • Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия [27]	Подходы к лечению являются спорными и включают лечение специфических инфекций и/или применение кортикостероидов

Патогенез ВИЧ энцефалопатии

ВИЧ поражает ЦНС вскоре после начала системной инфекции. Проникновение в ЦНС в значительной степени опосредовано инфицированными макрофагами-моноцитами или CD4⁺-Т-лимфоцитами (эффект троянского коня) или и тем, и другим. Вирусные реплики, изолированные в мозге, являются преимущественно CCR5-трофическими, предполагая, что вторжение вируса управляется моноцитами [5,6]. Однажды проникнув в ЦНС, ВИЧ в основном инфицирует периваскулярные макрофаги и микроглию, блокирует пролиферацию нервных клеток-предшественников. Экспрессия воспалительных медиаторов, вызывающих нейротоксичность, происходит в различных типах клеток ЦНС. Патологические изменения включают образование микроглиальных узелков и больших многоядерных клеток, реактивного астроглиоза и потерю специфической субпопуляции нейронов. Повреждения и смерть нейронов вызваны несколькими прямыми и косвенными патогенетическими механизмами. Последствиями являются развитие неврологических и нейрокогнитивных повреждений.

Нейрокогнитивные осложнения детского ВИЧ

Связанные с ВИЧ нейрокогнитивные и поведенческие проблемы распространены, охватывают широкий спектр проявлений и усугубляются коморбидностями и сложными социально-экономическими проблемами. Такие факторы, как хроническая болезнь (у родителей и/или у детей), стигматизация ВИЧ и пробелы в обучении также вносят свой вклад в психологические и эмоциональные трудности [9]. Эти факторы заставляют искать подходы к оптимизации диагностики нейро-ВИЧ и выявления различных патологических процессов, обуславливающих клиническую картину [10].

У вертикально зараженных детей, огромное количество исследований продемонстрировало сниженные уровни общих когнитивных и психомоторных функций при сравнении с контрольной группой [11]. Дети с особенно слабым когнитивным и психомоторным функционированием были больше всего подвержены риску развития заболевания [12]. Проспективные наблюдательные исследования обнаружили, что существенные нейрокогнитивные нарушения ведут к худшему исходу заболевания и увеличению риска смерти, даже на фоне комбинированного этиологического и патогенетического лечения [12]. Обычно ВИЧ воздействует на незрелый мозг, вызывая ВИЧ-энцефалит, характеризующийся микроцефалией, невозможностью достижения или потерей этапов развития нервной системы, потерей интеллектуальных возможностей и приобретенными симметричными моторными дефектами [13]. По сравнению со здоровыми детьми, ВИЧ-инфицированные дети, имеют гораздо более слабое развитие ранних моторных и когнитивных навыков. Дополнительный эффект оказывают и сопутствующие заболевания, недостаточное питание и неблагоприятные условия проживания [14]. ВИЧ-энцефалит представляет

собой наиболее тяжелый вариант первичного поражения ЦНС. У детей с подобным диагнозом могут быть значительные физические недостатки вдобавок к нейрокогнитивным нарушениям, описанным ниже [15]. Несмотря на то, что еще не предложена схема клинического или клинико-инструментального прогнозирования, факторы риска, связанные с ВИЧ энцефалитом, включают иммунный статус матери и ребенка, высокую плазменную вирусную нагрузку, высокий уровень циркулирующих моноцитов, время заражения, маршрут передачи и возможность лечения на ранней стадии [16,17].

Исследование, проведенное в Демократической Республике Конго, изучающее эффект ВИЧ на развитие нервной системы у дошкольников обнаружило, что у ВИЧ-инфицированных детей была серьезная задержка когнитивной функции, двигательных навыков, речи и ее понимания. Иллюстрируя сложность этиологии ВИЧ-связанных когнитивных и поведенческих проблем, исследование также обнаружило, что сироты, зараженные СПИДом, и ВИЧ-негативные дети, у чьих матерей был СПИД, демонстрируют сильную задержку в своем нейрокогнитивном развитии, хотя и в меньшей степени и области развития, чем ВИЧ-инфицированные дети [18]. Обзорная статья всех исследований в Южной Африке, оценивая развитие, знания и поведение ВИЧ-инфицированных детей, как их первичного исхода нашла доказательство задержки когнитивных функций, речи и двигательных навыков у страдающих от ВИЧ детей. Однако в этой статье также подчеркивается недостаточность сведений в этой сфере, как и тот факт, что почти все исследования сосредоточены на группе детей дошкольного возраста [17].

Есть несколько нейропсихологических или нейровизуальных исследований ВИЧ-положительных детей с «медленным развитием». «Медленными прогрессорами» обычно называют как детей, так и взрослых, которые были вертикально заражены ВИЧ, но получили минимальную антиретровирусную терапию или не получали ее вовсе, так как оставались в здоровом клиническом и иммунологическом состоянии и с сохранным количеством CD4 (более 25%). Нейровизуальное исследование обнаружило, что «медленные прогрессоры» показали гораздо более плохие результаты, чем ВИЧ-негативная контрольная группа по результатам теста Wechsles Abberviated Scales of Intelligence Verbal and Preformance IQ и стандартизированного тестирования зрительного-пространственной обработки информации, визуальной памяти и исполнительных функций [19]. Значительные двигательные и когнитивные нарушения также были обнаружены у ВИЧ-инфицированных, устойчивых к антиретровирусной терапии детей (ART-naïve) детей из Уганды с количеством CD4 клеток, превышающим 350 к/л [20, 21].

Эффект антиретровирусной терапии

Начиная с 2008 года, ВОЗ постепенно расширила универсальную антиретровирусную терапию для всех детей младше 5 лет. На это решение оказала влияние высокая смертность детей, не проходивших лечение; значительное снижение риска смерти, после того как антиретровирусная терапия стала применяться в раннем детстве и резкое прогрессирование у нелеченых детей в возрасте от 2 до 5 лет [25, 26, 27, 28]. Более того, отсроченное начало антиретровирусной терапии замедляет иммунологическое восстановление [29].

ВИЧ энцефалопатия

Результаты исследований предполагают, что антиретровирусная терапия может предотвратить развитие и прогрессирование ВИЧ энцефалопатии. Одно из исследований задокументировало снижение распространенности активно прогрессирующей энцефалопатии с 31% до появления антиретровирусной терапии до 1,2% [30]. В другом исследовании, распространенность стабильной и прогрессирующей энцефалопатии снизилась с 40,7% среди детей, родившихся до 1996 года до 18,2% - среди детей, родившихся после 1996 года, то есть после внедрения антиретровирусной терапии в практику лечения ВИЧ-инфицированных детей [31]. Прогрессирующее снижение заболеваемости ВИЧ энцефалопатией и микроцефалией после расширения доступности антиретровирусной терапии, задокументировано в двух многоцентровых исследованиях [32, 33]. Антиретровирусная терапия, введенная детям с установленным диагнозом ВИЧ энцефалопатии, предотвращает развитие неврологических стигм, ограничивает тяжесть неврологических последствий и может влиять на частичное изменение неврологических особенностей детской ВИЧ энцефалопатии [30].

Развитие нервной системы и когнитивные функции

Время начала ВААРТ критично для оптимального развития нервной системы и когнитивного функционирования. Раннее начало антиретровирусной терапии – до 3-месячного возраста ассоциируется со значительно лучшим развитием нервной системы. Исследование в рамках проспективного рандомизированного контролируемого исследования, показало, что если антиретровирусная терапия была начата у бессимптомных детей или детей со слабыми проявлениями симптомов ВИЧ-инфекции в возрасте 8,4 недели, к 11 месяцу развитие их нервной системы было значительно лучше, чем у детей, которым ВААРТ была начата в возрасте 31,4 недель [34]. Дети старше года с умеренной иммуносупрессией (снижение CD4 менее, чем на 15%) и отсутствием СПИД-определяющего критерия были случайным образом разделены на группы немедленной или отсроченной антиретровирусной терапии, через 3 года от момента включения в исследования дети обеих групп не отличались по степени развития нервной системы. Однако результаты обеих групп оказались значительно хуже, чем у

детей здоровой контрольной группы [35]. Улучшение нарушенного развития нервной системы и когнитивных функций на фоне введения антиретровирусной терапии, задокументированы в условиях Африки [36,37]. Однако наличие СПИД-определяющего состояния до начала антиретровирусной терапии связано с более низкими когнитивными показателями у детей и подростков, зараженных внутриутробно [38,39].

Проникновение лекарств в ЦНС

Проницаемость гемато-энцефалического барьера зависит от нескольких свойств антиретровирусного препарата, включая растворимость в липидах, степень связывания с белками плазмы и молекулярной массы. Применение препаратов с высоким индексом проникновения через гематоэнцефалический барьер (Шкала эффективности проникновения в ЦНС) ассоциируется с лучшей вирусной супрессией в спинно-мозговой жидкости и более низким риском осложнений заболеваний ЦНС у ВИЧ-инфицированных взрослых [40, 41, 42]. Большое обзорное исследование среди детей показало, что, несмотря на высокие индексы проникновения в ЦНС, эти схемы способствовали снижению риска ВИЧ энцефалопатии только на 41%. Хотя применение препаратов с высоким индексом проникновения в ЦНС привело к значительному увеличению выживаемости детей с ВИЧ-энцефалопатией. Стратегии для улучшения доставки антиретровирусного препарата в ЦНС, включая интраназальное введение и нанотехнологии, в настоящее время находятся в разработке.

Роль других методов лечения

Одной только антиретровирусной терапии недостаточно для изменения нейрокогнитивных последствий ВИЧ инфекции. Техники стимуляции, обеспечиваемые ухаживающими лицами в домашних условиях могут привести к значительным улучшениям нейрокогнитивного статуса ВИЧ-инфицированных детей, проходящих антиретровирусную терапию [44,45]. Более того, был идентифицирован широкий спектр потенциально эффективных методик для уменьшения выраженности воспалительных реакций, связанных с ВИЧ-ассоциирующим нейрокогнитивным расстройством у взрослых. Многие из этих методов проходят второй этап испытаний. На сегодняшний день не выработано единых рекомендаций по применению этих методик у взрослых и не проведено исследований эффективности у детей [46].

Выводы и задачи

Вмешательства для предотвращения передачи вируса от матери к ребенку во всем мире способствовали к уменьшению на 35% новых педиатрических случаев ВИЧ-инфекций в течение последних лет. Однако только промедление с вирусологическим тестированием, ограничивает доступ к ранней антиретровирусной терапии и приводит к позднему началу антиретровирусной терапии. В результате неограниченная вирусная

репликация у многих детей приводит к развитию СПИД и связанных с ВИЧ неврологических болезней [47].

Как было сказано выше, у детей, получающих антиретровирусную терапию, активное лечение увеличивает продолжительность жизни, способствует нормальному росту и развитию, улучшению иммунитета, снижая риск заражения оппортунистическими инфекциями. Фундаментальная роль антиретровирусной терапии в эффективном лечении ВИЧ-ассоциированных неоспорима. Тем не менее, развитие мозга и ЦНС и взросление требуют комплексной последовательности событий и процессов более сложных, чем в других системах, что делает их уязвимыми внутриутробным влияниям и влияниям окружающей среды в ранней период жизни. Ранний опыт и биологические воздействия влияют на качество нейронной архитектуры, способность к обучению, здоровье и поведение в течение последующего развития. Гибкость высокоуровневой схемы зависит от возможностей установленного основания и сетей. Эти открытия сейчас все больше подтверждаются исследованиями среди детей и взрослых в связи с доступностью сложных неинвазивных нейровизуализационных методик [48]. Доказательства главенствующей роли антиретровирусной терапии в уменьшении риска неврологических последствий детского ВИЧ также проявляется драматическим снижением распространения ВИЧ-энцефалопатии в США с 35%-50% до менее чем 2%. Раннее начало антиретровирусной терапии приводит к улучшению развития нервной системы по сравнению с теми детьми, у которых лечение которых было отсрочено [34]. Хотя антиретровирусная терапия может не купировать всех эффектов, которые ВИЧ оказывает на мозг, раннее лечение остается приоритетным в связи с его явными преимуществами.

До недавнего времени методические рекомендации по контролю ВИЧ инфекции включали применение антиретровирусной терапии для детей младше 12 лет. В результате, до сих пор существует огромное количество детей, которым антиретровирусная терапия не была начата своевременно и которые подвержены эффектам вируса на развивающуюся ЦНС. Сегодня рекомендации включают положение о максимально раннем начале антиретровирусной терапии.

Более того, многие дети, зараженные ВИЧ-1 рождены в неблагоприятных социально-экономических условиях, что также дополнительно влияет на нейроповеденческую функцию и снижает ее потенциал. Дети могут быть подвержены инфекциям различными способами в связи с низким иммунным статусом матери (потеря пассивного иммунитета получаемого от инфицированной матери), эффекты, оказываемые антиретровирусной терапией на развивающийся в утробе мозг, и эффекты слабого материнского здоровья. Дети, подверженные одному из этих факторов риска, имеют больший риск неблагоприятного прогноза и составить значительную часть тех, кто рано бросает школу и не может долгое

время найти работу. Эти факторы риска, без сомнения, оказывают огромное влияние на социально-экономическое состояние региона.

Существуют возможности для адресной профилактики этих факторов риска. Ключом являются эффективные пренатальные программы «от матери к ребенку» для предотвращения инфекции с помощью раннего начала антиретровирусной терапии. Более того, программы, нацеленные на здоровье, питание и благополучие матерей и детей, как и повышение образованности девочек до того, как у них появятся дети, должны стать приоритетными. Также, если ранние возможности продвижения здорового развития и обучения упущены, последующая рекультивация может оказаться сложной, дорогой и менее эффективной [14]. В странах, где значительная часть маленьких детей сталкиваются с нищетой окружающей среды, риском для здоровья, голоданием, неправильным уходом и стимуляцией, программы должны затрагивать физические, социальные и эмоциональные потребности детей, и в то же время предоставлять поддержку развитию. Успешный контроль детского физического здоровья и траектории развития требует строгих политических и финансовых обязательств.

Литература:

1. UNAIDS. Together we will end AIDS. 2012:1-140
2. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, et al: Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Study Team. *Pediatr Infect Dis J* 15:1025-1036, 1996
3. Foster CJ, Biggs RL, Melvin D, et al: Neurodevelopmental outcomes in children with HIV infection under 3 years of age. *Dev Med Child Neurol* 48:677-682, 2006
4. Lobato MN, Caldwell MB, Ng P, et al: Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. J Pediatr* 126:710-715, 1995
5. Kramer-Hдmmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, et al: Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res* 111:194-213, 2005
6. Banks WA, Ercal N, Price TO: The blood-brain barrier in neuroAIDS. *Curr HIV Res* 4:259-266, 2006
7. Kaul M, Lipton SA: Mechanisms of neuronal injury and death in HIV-1 associated dementia. *Curr HIV Res* 4:307-318, 2006
8. Del Palacio M, Alvarez S, Mucoz-Fernбndez MB: HIV-1 infection and neurocognitive impairment in the current era. *Rev Med Virol*: <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.711>;22(1):33-45
9. Campbell T: A review of the psychological effects of vertically acquired HIV infection in infants and children. *Br J Health Psychol* 2:1-13, 2011
10. Govender R, Eley B, Walker K, et al: Neurologic and neurobehavioral sequelae in children with human immunodeficiency virus (HIV-1) infection. *J Child Neurol* 26:1355-1364, 2011

11. Willen EJ: Neurocognitive outcomes in pediatric HIV. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 12:223-228, 2006
12. Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, et al: Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. Pediatric AIDS clinical trials 152 study team. *Pediatrics* 106:E76, 2000
13. CDC1994 revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 443:1-10, 1994
14. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al: Inequality in early childhood: Risk and protective factors for early child development. *Lancet* 378:1325-1338, 2011
15. Langerak NG, du Toit J, Burger M, et al: Spastic diplegia in children with HIV encephalopathy: First description of gait and physical status. *Dev Med Child Neurol* 10.1111/dmcn.12319. [Epub ahead of print].
16. Le Doar K, Bland R, Newell M: Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status. *Pediatrics* 130: e1326-e1344, 2012
17. Abubakar A, Van Baar A, Van de Vijver FJ, et al: Paediatric HIV and neurodevelopment in sub-Saharan Africa: A systematic review. *Trop Med Int Health* 13:880-887, 2008
18. Van Rie A, Mupuala A, Dow A: Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. *Pediatrics* 122:e123-e128, 2008
19. Hoare J, Fouche JP, Spottiswoode B, et al: A diffusion tensor imaging and neurocognitive study of HIV-positive children who are HAART-naïve “slow progressors”. *J Neurovirol* 18:205-212, 2012
20. Ruel TD, Boivin MJ, Boal HE, et al: Neurocognitive and motor deficits in HIV-infected Ugandan children with high CD4 cell counts. *Clin Infect Dis* 54:1001-1009, 2012
21. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al: Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69:1789-1799, 2007
22. Gadow KD, Chernoff M, Williams PL, et al: Co-occurring psychiatric symptoms in children perinatally infected with HIV and peer comparison sample. *J Dev Behav Pediatr* 31:116-128, 2010
23. Nachman S, Chernoff M, Williams P, et al: Human immunodeficiency virus disease severity, psychiatric symptoms, and functional outcomes in perinatally infected youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 166:528-535, 2012
24. Mellins CA, Brackis-Cott E, Dolezal C, et al: Psychiatric disorders in youth with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 25:432-437, 2006
25. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations

- for a public health approach, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf Accessed July 30, 2013.
26. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 359:2233-2244. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0800971>
 27. Nuttall JJ, Wilmschurst JM, Ndong AP, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: A case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 23:683-685, 2004
 28. Schoemaker M, Egger M, Ndirangu J, et al: When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: A collaborative causal modeling analysis of cohort studies from Southern Africa. *PLoS Med* 10: e1001555, 2013
 29. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, et al: Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: A cohort-based modelling study. *PLoS Med* 10:e1001542. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001542>. [Epub 2013 Oct 29]
 30. Chiriboga CA, Fleishman S, Champion S, et al: Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). *J Pediatr* 146:402-407, 2005
 31. Shanbhag MC, Rutstein RM, Zaoutis T, et al: Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: Effects of combined therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:651-656, 2005
 32. Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al: Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163:164-171. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.163.2.164>. [Erratum in: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Apr;163(4):364]
 33. Patel K, Ming X, Williams PL, et al: Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among peri-natally infected children and adolescents. *AIDS* 23:1893-1894-1901, 2009
 34. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al: Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS* 26:1685, 2012
 35. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, et al: Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected Children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: The PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J* 32:501-508. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31827fb19d>.
 36. Smith L, Adnams C, Eley B: Neurological and neurocognitive function of HIV-infected children on antiretroviral therapy. *S Afr J Child Health* 2:108-118, 2008

37. Whitehead N, Potterton J, Coovadia A: The neurodevelopment of HIV-infected infants on HAART compared to HIV-exposed but uninfected infants. *AIDS Care* 26:497-504, 2013
38. Wood SM, Shah SS, Steenhoff AP, et al: The impact of AIDS diagnoses on long-term neurocognitive and psychiatric outcomes of surviving adolescents with perinatally acquired HIV. *AIDS* 23:1859-1865. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832d924f>.
39. Smith R, Chernoff M, Williams PL, et al: Impact of HIV severity on cognitive and adaptive functioning during childhood and adolescence. *Pediatr Infect Dis J* 31:592-598. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318253844b>
40. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al: Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 65:65-70. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2007.31>.
41. Ciccarelli N, Fabbiani M, Colafigli M, et al: Revised central nervous system neuropenetration-effectiveness score is associated with cognitive disorders in HIV-infected patients with controlled plasma viraemia. *Antivir Ther* 18:153-160. <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2560>.
42. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, et al: Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62:28-35. <http://dx.doi.org/10.1097/QAI.0b013e318274e2b0>. [Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 15;63(5):e170-1]
43. Al-Ghananeem AM, Smith M, Coronel ML, et al: Advances in brain targeting and drug delivery of anti-HIV therapeutic agents. *Expert Opin Drug Deliv* 10:973-985. <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2013.781999>. [Epub 2013 Mar 20]
44. Boivin MJ, Bangirana P, Nakasujja N, et al: A year-long caregiver training program improves cognition in preschool Ugandan children with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 163:1409-1416. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.055>. [Epub 2013 Aug 16]
45. Potterton J, Stewart A, Cooper P, et al: The effect of a basic home stimulation programme on the development of young children infected with HIV. *Dev Med Child Neurol* 52:547-551. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03534.x>. [Epub 2009 Nov 28]
46. Clifford DB, Ances BM: HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis* 13:976-986, 2013
47. United Nations Children's Fund. Towards an AIDS-Free Generation— Children and AIDS: Sixth Stocktaking Report, 2013. UNICEF, New York, 2013. Available at: http://www.childrenandaids.org/files/str6_full_report_29-11-2013.pdf. Accessed December 2, 2013.
48. Lipina SJ, Posner MI: The impact of poverty on the development of brain networks. *Front Hum Neurosci* 6:238, 2012

49. Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age; Official Authorised Addenda: Human Immunodeficiency Virus Infection Codes and Official Guidelines for Coding and Reporting ICD-9-CM. 1994.
50. Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A, et al: HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology* 54:1089-1095, 2000
51. Van Rie A, Harrington PR, Dow A, et al: Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: A global perspective. *Eur J Paediatr Neurol* 11:1-9, 2007
52. Kovacs A: Early immune activation predicts central nervous system disease in HIV-infected infants: Implications for early treatment. *Clin Infect Dis* 48:347-349, 2009
53. Sonza S, Crowe SM: Reservoirs for HIV infection and their persistence in the face of undetectable viral load. *AIDS Patient Care STDS* 15:511-518, 2001
54. Musisi S, Kinyanda E: Emotional and behavioural disorders in HIV seropositive adolescents in urban Uganda. *East Afr Med J* 86:16-24, 2009
55. Scharko AM: DSM psychiatric disorders in the context of pediatric HIV/AIDS. *AIDS Care* 18:441-445, 2006
56. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, et al: Presence of the CYP2B6 516 G4 T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther* 7:32, 2010
57. Havens JF, Whitaker AH, Feldman JF, et al: Psychiatric morbidity in school-age children with congenital human immunodeficiency virus infection: A pilot study. *J Dev Behav Pediatr* 15:S18-S25, 1994 (suppl 3)
58. Rotta NT, Silva C, Ohlweiler L, et al: AIDS neurologic manifestations in childhood. *Rev Neurol* 29:319-322, 1999
59. Madhi SA, Madhi A, Petersen K, et al: Impact of human immunodeficiency virus type 1 infection on the epidemiology and outcome of bacterial meningitis in South African children. *Int J Infect Dis* 5:119-125, 2001
60. Molyneux EM, Tembo M, Kayira K, et al: The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch Dis Child* 88:1112-1118, 2003
61. van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, et al: Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 25:65-69, 2006
62. Samia P, Petersen R, Walker KG, et al: Prevalence of seizures in children infected with human immunodeficiency virus. *J Child Neurol* 28:297-302, 2013
- people with HIV/AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* 53:207-214, 2012

63. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia* 53:207-214, 2012
64. Park YD, Belman AL, Kim TS, et al: Stroke in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 28:303-311, 1990
65. Dickson D, Llen AJF, Werdenheim KM, et al: CNS pathology in children with AIDS and focal neurologic signs: Stroke and lymphoma In: in Kozlowski PB, Snider DA, Vietze PM (eds.), *Brain in Pediatric AIDS* Basel. Karger, 1990:147-157, 1990
66. Tahan TT, Bruck I, Burger M, et al: Neurological profile and neuro-development of 88 children infected with HIV and 84 seroreverter children followed from 1995 to 2002. *Braz J Infect Dis* 10:322-326, 2006
67. Mochan A, Modi M, Modi G: Protein S deficiency in HIV associated ischaemic stroke: An epiphenomenon of HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1455-1456, 2005
68. Zverev Y, Adeloye A, Chisi J: Quantitative analysis of gait pattern in hemiparetic patients. *East Afr Med J* 79:420-422, 2002
69. Connor M: Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1291, 2007
70. Little R: Neoplastic disease in pediatric HIV infection In: in Zeichner SL, Read JS (eds.), *Handbook of Pediatric HIV Care* Cambridge: Cambridge University Press, 637-649, 2006
71. Rusibamayila NJ, Manji K, Mpenbeni R: Neurological manifestations in Tanzanian children with HIV/AIDS. *Horn Afr J AIDS* 2:38-52, 2005
72. Floeter MK, Civitello LA, Everett CR, et al: Peripheral neuropathy in children with HIV infection. *Neurology* 49:207-212, 1997
73. Brannagan TH 3rd, Zhou Y: HIV-associated Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 208:39-42, 2003
74. Wilmshurst JM, Burgess J, Hartley P, et al: Specific neurologic complications of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in children. *J Child Neurol* 21:788-794, 2006
75. Tellechea-Rotta N, Legido A: Acquired immunodeficiency syndrome by vertical transmission: Neurological disorders. *Rev Neurol* 36:255-263, 2003
76. Guerrini I, Thomson AD, Gurling HD: The importance of alcohol misuse, malnutrition and genetic susceptibility on brain growth and plasticity. *Neurosci Biobehav Rev* 31:212-220, 2007
77. Phillips TJ, Cherry CL, Cox S, et al: Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials *PLoS One* 5:e14433, 2010
78. Civitello L: Neurologic problems In: in Zeichner SL, Read JS (eds.), *Handbook of Pediatric HIV Care* Cambridge: Cambridge University Press, 503-518, 2006
79. Hull R, Gay H, Giles H, et al: Streptococcus agalactiae myositis in a child with perinatally acquired human immunodeficiency virus. *South Med J* 101:317-319, 2008

80. Walter EB, Drucker RP, McKinney RE, et al: Myopathy in human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term zidovudine therapy. J Pediatr 119:152-155, 1991
81. Petito CK, Navia BA, Cho ES, et al: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 312:874-879, 1985
82. Foster C, Lyall H: HIV and mitochondrial toxicity in children. J Antimicrob Chemother 61:8-12, 2008
83. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al: Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 354:1084-1089, 1999
84. Resino S, Micheloud D, Larru B, et al: Immunological recovery and metabolic disorders in severe immunodeficiency HIV type 1-infected children on highly active antiretroviral therapy. AIDS Res Hum Retroviruses 24:1477-1484, 2008
85. Giuliano Ide C, de Freitas SF, de Souza M, et al: Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. Coron Artery Dis 19:167-172, 2008
86. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, et al: Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. Pediatr Infect Dis J 25:53-58, 2006.

УДК 615.32.453

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И
МЕСТНОРАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СИРОПА «ФЛЕГМЕН»**

**СИДАМЕТОВА ЗАЙНАБ ЭНВЕРОВНА, ОЛИМОВ НЕМАТ
КАЮМОВИЧ, БЕКЧАНОВ ХАМДАМ КУЗИЕВИЧ**

info@pharmi.uz

Ташкентский фармацевтический институт

Проведенные исследования показали, что седативный сироп «Флегмен», в указанных дозах не обладает местно-раздражающим действием, безопасен в применении для слизистых оболочек животных и отнесен к нетоксичным препаратам.

Ключевые слова. Сироп «Флегмен», острая токсичность, местно-раздражающее действие, животные.

Введение. Проблема возрастных особенностей реагирования организма на лекарственные средства является одной из приоритетных в области возрастной токсикологии [1]. Известно, что причина возникновения у детей своеобразных количественных и качественных реакций на лекарственные средства – незрелость строения и функционирования ряда систем и органов,

формирование которых происходит наряду с адаптивными и физиологическими изменениями среды [2]. Поэтому до внедрения в педиатрическую практику лекарственное средство исследуют на неполовозрелых животных [3].

На современном этапе развития психиатрии наиболее признанной является многофакторная концепция этиологии и патогенеза психических расстройств (Александровский Ю.А., 1995; Жариков Н. М., 1996; Дмитриева Т.Б., 2000; Hoff Н., 1996; Weisman М., 1998) [4]. Следовательно, лечение психических расстройств должно быть направлено на разные звенья патологического процесса. Это обуславливает необходимость поиска новых лекарственных средств политропного действия. Проведенный нами поиск показал, что ассортимент зарегистрированных отечественных седативных лекарственных средств с политропными свойствами, которые бы обеспечивали высокий терапевтический эффект на менее безопасном уровне, весьма ограничен.

Ташкентским фармацевтическим институтом разработан новый комбинированный препарат «Флегмен» для лечения психических расстройств. Данный препарат создан на основе травы зопника Регеля, (*Phlomis regelii*), травы пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus*), корня солодки голой (*Glycyrrhiza glabra*) и листьев мяты перечной (*Mentha piperita*) [5]. По нашим предварительным данным, препарат на половозрелых лабораторных животных не проявил общетоксического действия в остром опыте, что послужило основанием для его изучения на молодых животных разного периода жизни.

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте острой токсичности и местно-раздражающего действия сиропа «Флегмен» на животных пубертатного возраста. Острую токсичность сиропа «Флегмен» исследовали на белых мышах, а местно-раздражающее действие на крысах.

Экспериментальная часть.

Острая токсичность – это токсическое действие вещества, введенного в однократной дозе или в многократных дозах в течение не более 24 ч. Общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности должна составлять не менее 2-х недель, причем в первый день после введения животные должны находиться под непрерывным наблюдением. Изучение острой токсичности сиропа «Флегмен», проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под редакцией Р.У. Хабриева.) с определением LD₅₀ [6, 7].

Критериями оценки острой токсичности служили картина интоксикации и выживаемость животных в течение 48 ч.

Дальнейшее наблюдение проводили в течение 2-х недель, причем в первые 24 ч после введения мыши находились под непрерывным наблюдением.

Проведенные опыты показали, что однократное введение сиропа «Флегмен» мышам в дозе 0,2 и 0,4 мл вызывает некоторое уменьшение двигательной активности. В частности, животные слабо реагировали на внешнее раздражение:

громкий звук, стук по столу и раздражение хвоста. Признаков интоксикации в виде посинения мордочки, покраснения слизистых глаз не наблюдалось, кожные и волосистые покровы чистые. Продолжительность двигательной активности составила 15-30 мин. В последующий период наблюдения мыши от потребления корма и воды не отказывались. Гибель животных в этой группе не отмечалась. После введения исследуемого сиропа мышам в дозе 0,8 мл отмечалось нарастание картины угнетения двигательной активности продолжительностью от 1 до 3 часов. По истечению данного периода воздействия активность животных восстанавливалась. Гибель мышей в последующие 14 дней эксперимента не отмечалась (табл. 1).

Таблица 1

Результаты изучения острой токсичности (LD₅₀) сиропа «Флегмен» на мышах при пероральном введении

№ п/п групп	Доза в мл на мышь	Путь введения	Количество Мышей	Количество погибших всего мышей	Клиника интоксикации
1	0,2 мл	внутрь	6	0	Отсутствует
2	0,4 мл	внутрь	6	0	Отсутствует
3	0,8 мл	внутрь	6	0	Отсутствует
Средне смертельная доза (ЛД ₅₀) > 0,8 мл на мышь					

Исследуемые (подопытные) животные в последующие дни были активны, изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. При пересчете на кг массы мышей доза 0,8 мл составляет 40 мл/кг. В соответствии с классификацией токсичности веществ, соединения превышающие дозу 10 мл/кг являются малотоксичными. Следовательно, сироп «Флегмен» согласно классификации токсичности веществ относится к 5 классу малотоксичных соединений (при однократном введении внутрь белым мышам). За период наблюдения в изученных дозах сироп «Флегмен» смертельных исходов не вызывал. Поэтому при оральном введении изучаемого препарата определить его ЛД₅₀ не удалось.

Далее было проведено исследование возможного местно-раздражающего действия сиропа «Флегмен» [7].

С учетом перорального применения в клинике сиропа «Флегмен» в серии исследований его возможного местно-раздражающего действия было изучено влияние его на деятельность желудочно-кишечного тракта.

Опыты проводили на половозрелых крысах обоих полов массой 140-160г. Оценку состояния желудочно-кишечного тракта проводили визуальным осмотром желудка и выделенных фекальных масс. Оценку состояния слизистой желудка проводили в соответствии с системой классификации реакций по ГОСТ Р ИСО 10993.10-99 (табл. 2).

Таблица 2

Система классификации реакций по ГОСТ Р ИСО 10993.10-99

Описание реакции	Оценка в баллах	
	Рекомендуемая	Истинная
<i>Эритема и образование струпа</i>		
Отсутствие эритемы	0	0
Очень слабая эритема (слегка заметная)	1	—
Заметная эритема	2	—
Умеренная эритема	3	—
Выраженная эритема (ярко-красная с образованием струпа)	4	—
<i>Образование отека</i>		
Отсутствие отека	0	0
Очень слабый отек (слегка заметный)	1	—
Заметный отек	2	—
Умеренный отек	3	—
Выраженный отек	4	—
Максимально возможное количество баллов	8	—

Сравнительные наблюдения за состоянием слизистой желудка испытуемых и контрольных крыс проводили через 3, 6, 12, 24 и 72 часа после введения сиропа. В соответствии, с ходом опыта крыс разделили на 6 групп по 5 голов в каждой. Через 12, 24 и 72 часа изучали выделение фекальных масс у крыс посредством наблюдения за консистенцией и массой фекальных масс.

Наблюдение за состоянием слизистой желудка крыс проводили после декапитации животных. После введения сиропа «Флегмен» в дозе 1 мл на 100 г массы крыс выявлено, что слизистая имеет светло-розовый цвет, складки в пилорической части желудка выражены, изменений кровенаполнения, признаков эритемы и отека не отмечено во все сроки опыта, т.е. через 3, 6, 12, 24 и 72 часа от начала опыта. Фекальная масса имела твердую консистенцию и форму глобул. Признаков диареи нет, объем поедаемого корма в испытуемой и контрольной группах животных (крыс) – аналогичный. Подобный результат свидетельствует об отсутствии у сиропа «Флегмен» местно-раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт лабораторных животных.

Выводы. По результатам проведенных исследований, сироп «Флегмен» при однократном введении внутрь белым мышам согласно классификации токсичности веществ относится к 5 классу малотоксичных соединений. За период наблюдений в изученных дозах сироп «Флегмен» смертельных

исходов не вызывал. Поэтому при оральном введении изучаемого препарата определить его ЛД₅₀ не удалось. Исследуемый сироп не оказывает местно-раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт лабораторных животных.

**Sidametova Zaynab Enverovna., Olimov Nemat Kayumovich,
Bekchanov Khamdam Kuzievich
STUDY OF ACUTETOXICITYAND LOCAL IRRITATE ACTION
OF SYRUP “FLEGMEN”**

Studies have shown that the sedative syrup “Flegmen” at the indicated doses does not possess local irritate action and is safe to use for the mucous membranes of animals and attributed to non-toxic drugs.

Keywords: Syrup “Flegmen”, acute toxicity, local irritate action, animals.

**Сидаметова Зайнаб Энверовна, Олимов НEMAT Каюмович, Бекчанов
Хамдам Кузиевич
“ФЛЕГМЕН”СИРОПИНИНГ ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИ ВА
МАҲАЛЛИЙ ҚИТИҚЛОВЧИ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ**

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «Флегмен» тинчлантирувчи сиропи кўрсатилган дозаларда маҳаллий қитиқловчи таъсирга эга эмас, қўллаганда ҳайвонларнинг шиллиқ қаватлари учун безарар ва токсик (заҳарли) бўлмаган препаратлар гуруҳига мансуб.

Таянч иборалар: «Флегмен» сиропи, ўткир заҳарлилиги, маҳаллий қитиқловчи таъсири, ҳайвонлар.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун, Н.Г. Проданчук и др. Очерки возрастной токсикологии – К.: "Авиценна", 2006. – 316 с.

2. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней -СПб, 2000.-925 с.

3. Денисова М.Ф., Нікітіна Н.С., Дзюба І.П. та ін. Доклінічне вивчення нешкідливості лікарських засобів, призначених для застосування у педіатрії / Методичні рекомендації. – Київ, 2002. – 27 с.

4. Максимов, А. В. Распространенность, клиника и профилактика психических расстройств в районах с различным экологическим состоянием: дис. ... канд. мед. наук / А. В.Максимов. - М., 2006. – 221 с.[<https://www.dissercat.com/content/rasprostranennost-klinika-i-profilaktika-psikhicheskikh-rasstroistv-v-raionakh-s-razlichnym>].

5. Sidametova Z.E., Olimov N.K. Pharmacological and experimental study of the sedative drug «Flegmen» / Journal of Life Sciences Research. Asian, 2016; Vol. 3. №3. -P.34-39.

6. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей чл.-корр. РАМН. Проф. Р.У. Хабриева. Изд. 2-е, Переработанное и дополненное. М.-2005.- М. ОАО Издательство «Медицина», 2005, С.41-54.

7. Доклинические исследования лекарственных средств /Под ред. А.В. Стефанова.- Киев: Авиценна, 2002.-568 с.

УДК: 616.314-089.87: 615.837-07

УЛТРАТОВУШЛИ СУЯК ЖАРРОХЛИГИ (ПЬЕЗОХИРУРГИЯ)НИНГ ЖАРРОХЛИК СТОМАТОЛОГИЯСИ АМАЛИЁТИДА ҚЎЛЛАНИЛИШИ

**Собиров Фаррух Илхомбоевич, Саидов Бобур Октамович, Сувонов
Қаюм Жахонович**

fara.stom@mail.ru

Тошкент Давлат Стоматология институти

Янги ва истикболли жаррохлик амалиёти услубларини топиш жаррохлик стоматологиясининг устувор йўналишларидан бири хисобланади. Шулардан бири ултратовушли суяк жаррохлиги (пьезохирургия) хисобланади. Бугунги кунда бу усул стационар ва амбулатор шароитда қўлланиладиган остеотомия усулларида бири хисобланади. Унинг суяк жаррохлиги амалиётида қўлланилиши истикболли ва ишончли хисобланади, хавфсизлиги ва аниқлиги унинг асосий авзалликлари хисобланади. Кўплаб илмий изланишлар бу методикани жаррохлик стоматологияси амалиётларида кийин муаммоларни хал қилишидаги самарадорлиги ўрганилган.

Калит сўзлар: суяк жаррохлиги, пьезохирургия, ултратовуш, имплантация

Ушбу мақоланинг мақсади ушбу соҳадаги адабиётларни қисқача таҳлил қилиш, ултратовушли пьезохирургия амалиёти қўлланилиш соҳалари ва унинг қўлланилгандаги хусусиятларини ёритиш.

Пьезоэлектрик ултратовушли системани қаерда суяк билан боғлиқ амалиётлар ўтказилса ўша жойда қўллаш мумкин. Бир қанча манбаларда пьезохирургик жаррохлик амалиёти бош суяги ва кранио-фациал малформацияларни тикловчи операцияларида, хаво йўллари, орбита, турли ўсмаларни олиб ташлаш, орбитал декомпрессия, ортогнатик (билатерал сагитал остеотомия, Ле Форт бўйича остеотомия) ва пластик жаррохлик (юз профилини ўзгартириш, гениопластика) операцияларида, шу жумладан болаларда ҳам муваффақиятли қўлланилганлиги келтирилган. Булар шуни кўрсатадики, пьезоэлектрик аппаратлар амалиётда кенг қўлланиладиган,

ишончли ва келажакда йахши натижаларга эришса бўладиган усул хисобланади. [4-9].

Ушбу техникадан фойдаланиш бўйича кўрсатма ва қарши кўрсатмалар илмий адабиётларда кўплаб топиш мумкин, бироқ ушбу мақолада уларни бошқачароқ гурухлаган ҳолда орасидан долзарларига ва пьезохирургиянинг қўлланилишини амалий жихатларига эътибор қаратилади.

Пьезохирургия амалиётини қўллашга кўрсатмалар:

1. Барча турдаги остеотомиялар (суяк пластикаси, ортогнатик ва пластик жаррохлик).
2. Донорлардан суяк материални олишда.
3. Жаррохлик йўлини очиш (синус лифтингда, цистэктомия, тиш сақловчи операцияларда, нерв транспозицияларида, тиш олиш операцияларида).
4. Суяк ўсмаларини олиш ёки суя юзасини текислашда.
5. Суяк асосини шакллантиришда (имплантлар, эндопротезлар).

Рашад(2015) ва унинг ёрдамчилари билан ўтказилган тадқиқотларда шу аниқландики, пьезоэлектрик ултратовушли остеотомияни ва анъанавий осцилятор-механик остеотомияни солиштирганда ажраладиган иссиқлик миқдорида катта фаркланиш бўларкан. Муаллифлар яхши ирригация остеотомия операцияларида иссиқлик генерацияси ва суяк қизиб кетмаслигини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга деб хисоблашади.

T.Vercellotti ва бошқалар (2014) бу техникани имплантацияга суяк асосини шакллантиришда қўллашни ва алтернатив ҳолда анъанавий ротацион усулларни қўллашдан кўра самарали бўлишини таклиф этишди [12]. C.Blus (2008) ултратовушли суяк жаррохлигини синус-лифтинг операциясида қўллашни таклиф етди. Изланишларида 5 йил давомида 34 та беморда юқори жағ суягида ўтказилган амалиётлар: гаймор бўшлиғи суяк пластинкасини очиш, донор соҳадан компакт ва ғовак пластинкани олиш, девор ва шиллик қават мобилизацияси кабиларнинг натижаларини айтишди. Бу техникани қўллаш орқали муаллифлар гаймор бўшлиғи шиллик қавати перворацияси учраш эҳтимоллигини камайтиришди. 117 та қўйилган имплантнинг яшовчанлиги 96,6% ни ташкил етди ва уларга куч берилгандан кейин ҳам йўқотилмади [13]. Бу усул суяк жаррохлик амалиётларининг кўпчилигида қўлланилди. Шунингдек, хавфли факторларнинг камлиги, натижа стабиллигининг юқорилиги, бир вақтда даволашни олиб бориш имкониятини хисобга олган ҳолда пьезохирургия амалиёти тор алвеолар ўсиқни кенгайтиришда қўлланиладиган энг яхши усуллардан биридир [14-21]. Ушбу адабиётга кўра, қисман ёки тўлиқ тишсизлик мавжуд бўлган беморларнинг 25-70% ида суяк нуқсонлари ҳам кузатилади ва бу протезлар фиксациясининг йомонлашишига ва дентал имплантация ўтказилишига тўсқинлик қилади. Амалий кузатувлар ҳам, ушбу адабиётга мос равишда шуни кўрсатадики пастки жағда ўтказиладиган ҳар 3та дентал имплантация операциясидан биттасида алвеолар ўсиқ атрофияси хисобига уни кенгайтириш операциясини ўтказишни талаб этади [18, 22, 23]. Бу усул жағларнинг горизонтал

атрофиясида энг яхши биологик, кам травматик ва қулай метод ҳисобланади. Лекин, энг муҳим томони бу усул мутлақо ягона ва ишончли бўлган механизм – реператив парчалаш механизми бўйича ишлайди. Бу техника маҳаллий суякни ишлатади ва бошқа бегона массаларни қўллашни олдини олади, ёки уларни қўлланилишини сезиларли даражада камайтиради. Бу усулни суяк платикасидаги энг оддий, ишончли ва самарали усул деб айтса бўлади. Бундан ташқари бу усул вақтлар давомида текширувлардан муваффақиятли ўтган. Шунингдек 2006 йили C.Blus, S.Szmukler-Moncler бу усулни муваффақиятли қўллашгани ҳақида эълон қилишди. Улар ушбу усулни кенглиги 1.5 дан 5 мм гача (ўртача 3.2 мм) бўлган алвеолар ўсиқни кенгайлиришда қўллаб, кенглиги 4-9мм (ўртача 6мм) ва чуқурлиги 4,5 мм дан 40мм гача бўлган алвеолар ўсиқга эришиб 230 та имплантни қўйишди. Авторлар имплантлар кенглиги 3.25-5 мм бўлган имплантларни қўллашди, уларнинг катта қисми (82.4%) стандарт имплантлар (диаметри 3.75, узунлиги 10-13 мм) эди. Операциянинг иккинчи босқичида 8 та имплант йўқотилди, самарадорлик даражаси 96.5% ни ташкил этди.

Хулоса

Мавжуд адабиётлар ва тажрибаларга асосланган ҳолда суяк жаррохлигида ултратовушли усулни қўлланилиши анъанавий усулларга қараганда бир қанча авзалликларга эга ва қуйида улар ҳақида батафсил тўхталинди:

1. Жаррохлик ҳаракатларининг ўта аниқлиги.
2. Суякни танлаб чарлашнинг мавжудлиги.
3. Атроф-тўқималарга минимал зарар.
4. Дастакнинг ихчам ўлчами.
5. Кам даражада суякка иссиқлик тушиши ва кейинчалик термик остеонекроз ҳавфини камайтиши.
6. Операцион майдон ва асбобнинг ишчи қисмини етарли даражада совутилиши.
7. Совутувчи суюкликнинг стерил ҳолатда етказилиши.
8. Антисептиклар, антибиотиклар, физиологикэритмаларни қўллаш имконияти.
9. Қийин жойларда операцияларни амалга ошириш имконияти.
10. Дастактебраниши ҳисобига ротацион қисмнинг йўқлиги.
11. Операционжароҳатни яхшибитиши.
12. Операция пайтида ва операциядан кейин қон кетиш ҳавфини камайтиши.
13. Антибактериал ултратовушли ишлов.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда пьезохирургияни жаррохлик стоматологиясида қўлланилиши қулай ҳамда анъанавий усулларга қараганда сезиларли даражада самарали ҳисобланади.

АННОТАЦИЯ
Статьи
«ПРИМЕНЕНИЕ ПЬЕЗОХИРУРГИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ
СТОМАТОЛОГИИ»

Собиров Фаррух Илхомбоевич, Саидов Бобур Октамович,
Сувонов Каюм Жахонович

Создание новых и перспективных хирургических методик является одной из приоритетных задач развития хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. К ним относится ультразвуковая костная хирургия (пьезохирургия). Сегодня она широко используется в стационарной и амбулаторной практике как один из методов остеотомии. Ее применение в костной хирургии является перспективным и надежным, а безопасность и точность являются ее основными достоинствами. Многочисленные данные свидетельствуют об эффективности использования этой методики в решении сложных клинических проблем.

Ключевые слова: костная хирургия, пьезохирургия, ультразвук, имплантация

SUMMARY

APPLICATION OF PIEZOSURGERY IN SURGICAL DENTISTRY

Sobirov Farruh Ilkhomboevich, Saidov Bobur Oktamovich,
Suvonov Kayum Jakhonovich

The creation of new and promising surgical techniques is one of the priorities for the development of surgical dentistry and maxillofacial surgery. These include ultrasound bone surgery (piezosurgery). Today it is widely used in inpatient and outpatient practice as one of the methods of osteotomy. Its use in bone surgery is promising and reliable, and safety and accuracy are its main advantages. Numerous data indicate the effectiveness of using this technique in solving complex clinical problems.

Key words: bone surgery, piezosurgery, ultrasound, implantation.

Адабиётлар:

1. Верчеллотти Т. Использование пьезоэлектрических инструментов в имплантологии: новый подход к расширению альвеолярного отростка на примере клинического случая // Дентальная имплантология и хирургия. 2012. Т. 2, № 7. С. 50–54.
2. Troedhan A., Kurrek A., Wainwright M. Ультразвуковые пьезохирургические инструменты: какими преимуществами для наших пациентов они обладают и увеличивают ли они продолжительность операции? // Дентальная имплантология и хирургия. 2012. Т. 2, № 7. С. 58–64.

3. Troedhan A., Kurrek A., Wainwright M., JankS.Schneiderian membrane detachment using transcrestal hydrodynamic ultrasonic cavitation sinus lift: a human c adaver head study and histologic analysis // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2014, Aug 19. Vol. 72, N 8. 1503.e1–10. Epub 2014 Feb 19.
4. Troedhan A., Kurrek A., Wainwright M. Ultrasonic piezotome surgery: is it a benefit for our patients and does it extend surgery time? A retrospective comparative study on the removal of 100 impacted mandibular 3rd molars // Open J. Stomatology. 2011. N 1. P. 179–184.
5. Spinelli G, Mannelli G, Zhang Xin Yi et al. Complex craniofacial advancement in paediatric patients: piezoelectric and traditional technique evaluation. J Cranio-Maxillofac Surg 2015; 43 (8): 1422–7.
6. Gao Y, Lin Z, Rodella LF et al. Piezoelectric ultrasonic bone surgery system in the extraction surgery of supernumerary teeth. J Cranio-Maxillofacial Surg 2014; 42 (8): 1577–82.
7. Landes C, Tran A, Ballon A et al. Low to high oblique ramus piezosurgery: A pilot study. J Cranio-Maxillofacial Surg 2014; 42 (6): 901–9.
8. Ponto KA, Zwiener I, Al-Nawas B et al. Piezosurgery for orbital decompression surgery in thyroid associated orbitopathy. J Cranio-Maxillofacial Surg 2014; 42 (8): 1813–20.
9. Амхадова М.А., Григорьянц Л.А., Мо-хов А.В. и др. Актуальность использования пьезохирургического инструментария при проведении зубосохраняющих операций. Dental Market. 2017; 4: 11–7.
10. Rashad A, Sadr-Eshkevari P, Heiland Met al. Intraosseous heat generation during sonic, ultrasonic and conventional osteotomy. J Cranio-Maxillofacial Surg 2015; 43 (7): 1072–7.
11. Horton JE, Tarpley TM Jr, Wood LD. The healing of surgical defects in alveolar bone produced with ultrasonic instrumentation, chisel and rotary bur. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975; 39: 536–46.
12. Vercellotti T, Stacchi C, Russo C et al. Ultrasonic implant site preparation using piezosurgery: a multicenter case series study analyzing 3579 implants with a 1- to 3-year follow-up. Int J Periodontics Restorative Dent 2014; 34 (1): 11–8.
13. Blus C, Szmukler-Moncler S, Salama Met al. Sinus bone grafting procedures using ultrasonic bone surgery: 5-year experience. Int J Periodontics Restorative Dent 2008; 28 (3): 221–9.
14. Долгалев А.А., Куценко А.П., Бондаренко А.В. Преимущества применения пьезохирургической техники при операциях по аугментации альвеолярного гребня. Дентальная имплантология и хирургия. 2016; 3(24): 110–6.

ДОРИВОР ЎСИМЛИКЛАРДАН АЖРАТИЛГАН *LACTOBACILLUS* ШТАММЛАРИНИНГ ПРОБИОТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Соҳибназарова Хонсулов Абдувоҳидовна,¹ Ибрагимова Шахноза

Нуриддиновна,² Черкасова Галина Викторовна,¹

Миралимова Шахло Мирджамаловна.¹

¹ЎЗР ФА Микробиология институти

² Инновацион ривожланиш Вазирлиги қошидаги

Илғор технологиялар Маркази

xonsuluv_abduvohidovna@mail.ru

Калит сўзлар: лактобактерия, пробиотик фаоллик, антогонистик фаоллик

Мақолада ўсимликлардан ажратилган янги лактобактерия штаммларининг антогонистик фаоллиги симулланган ошқозон ва ингичка ичак суюқлигига чидамлилиги, NaCl нинг турли концентрацияларида чидамлилиги ва антибиотикларнинг таъсири ўрганилди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатдики янги ажратилган ва ўрганилган лактобактериялар пробиотик препарат яратиш янги манба бўлиб хизмат қила олади.

Кириш

Сўнгги йилларда шартли патоген микроорганизмларнинг физиологик ўзгарувчанлиги тобора кўпроқ кузатилмоқда. Инсон организмида патоген ва шартли патоген микрофлораси кўпайиб бораётган бир шароитда, уларга қаршилик кўрсатувчи лактобактериялардан фойдаланиш тобора кўп кузатилмоқда.[1,2]

Пробиотикларнинг асосий қисмини сут ачитувчи микроорганизмлар ташкил этади. Улар инсон овқат хазм қилиш тизимининг асосий ва фойдали микрофлораси саналади. Пробиотиклар ичак микрофлораси иммун тизимини ривожланишида катта роль ўйнайди. Пробиотикларнинг кўплаб касалликларда, ҳусусан, гастроинтестинал ва экстраинтестинал касалликлар, вагинал инфекциялар, иммунитет бузилиши, атопик экземада ижобий таъсири кузатилган [3].

Lactobacillus авлодига мансуб микроорганизмлар, инсон организмида учрайдиган микроблар орасида доимий тадқиқот мавзуси ҳисобланган бактериялар бўлиб, озиқ-овқат саноатида энг кўп ишлатиладиган пробиотиклардан ҳисобланади.

Сўнгги ўн йил мобайнида тери касалликлари билан оғриган беморларнинг сони ортиб бораётгани кузатилмоқда, бу ҳолат кўплаб олимларни мазкур касалликларни даволашда лактобактерияларни яъни пробиотикларни қўллашга қизиқишини оширди.

Пробиотиклар тери функциясини яхшилайдди, тери касалликларини чақирувчи турли шартли патогенларга қарши кураша олади, тери яллиғланиш касалликларида самарали таъсир этади, атопик дерматит касаллигини ва алергик контактнинг олдини олишни назорат қилади. [11]

Лактобактерия препаратларини қўллаш натижасида, ошқозон ичак функциясининг нормаллашиши ва тери қопламида юзага келган симптомлар частотаси сезиларли даражада пасайиши кузатилган.[13]

Озиқ-овқат саноатида энг истикболли ривожланиш сохаларидан бири пробиотикларни қўллаш ва инсон саломатлигида ва турли касалликларда пробиотикларнинг роли муҳим эканлиги тан олинди. Озиқ-овқат ва қишлоқ хўжалиги ташкилоти (FAO) ва Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (WHO) пробиотиклар сифатида фойдаланиш учун фақат ошқозон-ичак трактидан ажратиб олинган сут ачитувчи бактериялар тавсия этилган, шу билан бирга, кўп сонли тадқиқотлар шуни кўрсатдики, пробиотиклар деб аталадиган штаммлар турли инсон истемолига яроқли махсулотлардан ҳам ажратиш мумкин эканлиги тасдиқланди.[4]

Ишнинг мақсади Янги пробиотик препаратлар яратиш учун маҳаллий лактобактерияларни ажратиш ва уларнинг биологик хусусиятларини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга. Маҳаллий пробиотик штаммларни тасвирлаш: тери касалликларини чақирувчи микроорганизмларга қарши антагонистик фаолиятини ўрганиш, антибиотик ва симуляция қилинган ошқозон суюқлиги ва ингичка ичак суюқлигига чидамлилигини ўрганиш, NaCl га чидамлилигини ўрганиш ва фенотипик хавсизликни ўрганишдан иборат.

Материал ва услублар

Культивирлаш шароити. Лактобактерия штаммлари турли ўсимлик намуналаридан: қалампир, ер бағир тугмачагул, ялпиз ва доривор валерианадан ажратилган ва ҳозирда Илғор технологиялар маркази Биотехнология лабораторияси - 80⁰С музлатгичида 50% глицерин остида сақланмоқда. Лактобактерияларнинг хусусиятларини ўрганиш учун 10 мл МРС шўрвасига 100 мкл культура солиб 24 соатга 37⁰С да ўстирилди ва ўсган 24 соатлик культура яна 10 мл МРС шўрвасига 100 мкл солиб 24 соатга давомида 37⁰С да ўстирилди. Шартли патоген изолятлар турли дермотологик касаллик билан чалинган (демодикоз, атопик дерматит, тошмали угри) беморлардан ажратилган ва бу штаммлар ҳам шу ҳолда сақланади ва ўстирилади.

Стимулланган ошқозон ва ингичка ичак суюқлигига чидамлилигини аниқлаш. Ситимулланган ошқозон суюқлигининг таркиби қуйидагича (г, л): 3.5 г глюкоза, 2.5 г NaCl, 0,6 г KН₂PO₄, 0,11 г CaCl₂ 0.37 г KCl дистилланган сув 1000 мл, рН 2.0. Стериллаш шароити 1 атмосфера босимида 15 мин давомида амалга оширилади. 24 соат давомида ўстирилган лактобактерия штаммлари 10000 айл/мин 4⁰С ҳароратда 15 мин давомида центрифуга қилинди. Сўнг рингер растворида ювилди ва қайта центрифуга қилинди. Олинган лактобактерия хужайраларига стимулланган ошқозон

суюқлиги кўшилади ва 37 °C га термостатда қолдирилади. Сўнг 30 60 90 ва 120 мин давомида инкубирланади ва тирик хужайралар сони аниқлаш учун ярим суюқ МРС озуқа мухитига экиб 37 °C га термостотга қўйилди ва 72 соатдан сўнг тирик лактобактерия хужайралари саналди.[3]

Антибиотикка чидамлилигини аниқлаш усули. Антибиотикка чидамлилиқ Диско- Диффузион методида МУК 4.2.1890-04 да келтирилган усулда қуйидаги антибиотикаларга нисбатан ўрганилди. Коғоз дискларга шимдирилган антибиотиклардан (HiMedia) фойдаланилди. Цефотаксин (30 мкг, диск), хлорамфеникол (30 мкг, диск), Эритромицин (15мкг, диск), стрептомицин(30 мкг, диск), Гентамицин, (10 мкг, диск) Амикацин (30 мкг, диск), Канамицин(30 мкг, диск), Цефалеразон (75 мкг, диск), Цефазолин (30 мкг, диск), Пенициллин (10 units, диск), Ампициллин (30 мкг, диск), Рефампицин (5 мкг, диск), Ципрофлоксацин (5 мкг, диск), Тетрациклин (30 мкг, диск). 24 соат ўстирилган лактобактериялар 10⁸ КОЕ/мл қилиб МРС агарга газон ҳосил қилинади ва антибиотик дисклар жойлаштирилади. 24 соатдан сўнг дисклар атрофида ҳосил бўлган зоналар ўлчанади.[7]

NaClга чидамлиқни аниқлаш усули. Лактобактерия штамлари 2% 4% ва 6.5% NaCl сақлаган МРС ярим суюқ озуқа мухитига экилиб 24 соат давомида 37°C га қўйилади. 48 соатдан сўнг чидамли штамларнинг хужайралари сони ҳисобланди.[8]

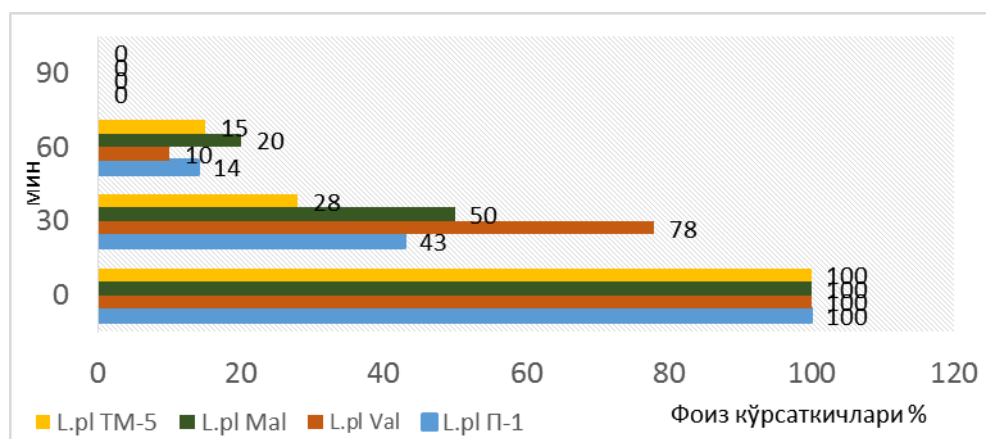
Антагонистик фаоллигини аниқлаш. Лактобактерияларнинг шартли патоген бактерияларга антагонистик фаоллигини агардаги доғ усулидан фойдаланиб ўрганилди. [1] Бунинг учун 24 соат 37°C да МРС шўрвасида ўсган лактобактерия штамларидан 5 мкл олиб МРС TW⁻ озуқа мухитига доғ қўйилди, термостатнинг 37°C га 48 соатга қолдирилди. 48 соатдан сўнг хлороформ парида 10 мин давомида лактобактерияларнинг ҳаёт фаолияти тугатилди. Сўнг 24 соат давомида ўсган шартли патоген изолятларни 10⁸ КОЕ/мл титрлаб таёрлаб олинди. Ундан кейин юмшоқ Муллер Хинтон (HiMedia)агарига таёрланган изолятлардан 1 мл солиб лактобактериялар ўстирилган агар устига қуйилди. Шартли патоген изолятлар сифатида Ўзбекистон Республикаси дерматовенералогия ва косметология марказида турли тери касаллиқларидан ажратилган 10 та *S.aureus* штамларидан фойдаланилди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

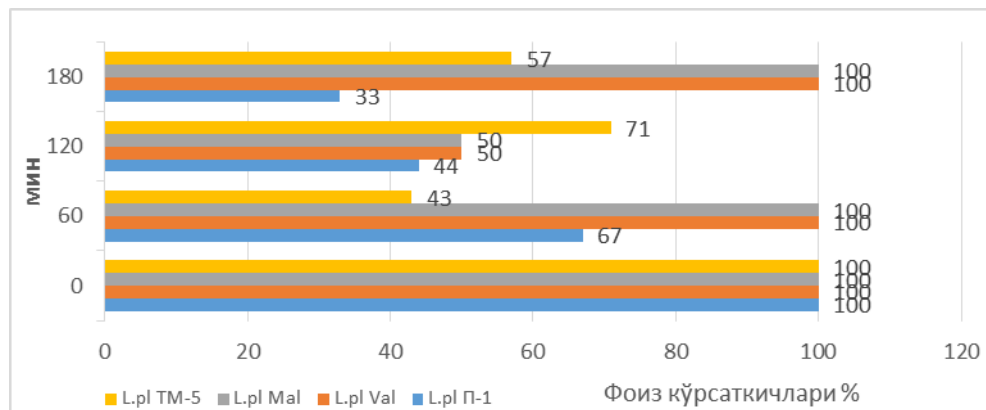
Симулланган ошқозон ва ингичка ичак суюқлигига чидамлилигини аниқлаш. 1-расмда кўришиб турганидек, *L. plantarum* Val ва *L.plantarum* Mal pH-2 га ўртача чидамли эканлиги, қолган икки культура *L. plantarum* П-1 ва *L. plantarum* ТМ-5 эса, контролга нисбатан 30 минутда кўрилганда, титри анча паст эканлиги кузатилди. Бунда культураларнинг титри 30 минутда 43% дан 28% гача камайганини кўрсатди. *L. plantarum* Val ва *L.plantarum* Mal да 78-50% ҳаётчанликни кўришимиз мумкин, 60 дақиқа давомида кузатилганда барча лактобактерия культураларнинг тўлиқ титри пасайганини кўрдик. Ўрганилаётган культураларнинг барчаси ошқозон ширасида 90 минут

тириклик ҳолати аниқланмади. *L. plantarum* П-1 ва *L. plantarum* ТМ-5 културалари рН8 симуланган ингичка ичак ширасида вақт ошириб борилиши билан хужайралар титрининг боскичма боскич пасайиши кузатилди ва тажриба якунида 72 соатда тирик хужайралар улуши мос равишда 33 ва 57 % гача тушиб кетди. (2-расм)

L. plantarum Val ва *L. plantarum* Mal култураларида хужайра титрининг пасайиши 120 дақиқада (рН 8) кузатилган, лекин хужайра титри 180 дақиқада култураларнинг хужайра титри аввалги ҳолига қайтганини кўришимиз мумкин. Бу ҳолат култураларнинг физиологик хусусияти ва рН қийматининг ўсишига боғлиқ.



1- расм рН 2 симулирланган ўт суюқлиги натижалари.



2-расм РН-8 симуланган ингичка ичак шираси натижалари.

Сут ачитувчи бактерияларнинг антибиотикларга таъсирчанлиги.

Агар ўрганилаётган бактерия юқори чидамлилиكنи намоён қилса, олинган натижанинг генетик асослари бўйича қўшимча маълумот талаб этилади. Агар олинган натижалар генетик асосларга эга эканлиги аниқланмаса, бундай ҳолларда уни инсон ва хайвонлар учун озиқ- овқат қўшимчаси сифатида қўллаш мумкин эмас. [9]

Danielsen M., Wind A. ўз тадқиқотларида Хлорамфеникол, Эритромицин ва Тетрациклинга чидамлилики генлари лактобактерияларда мавжудлигини

таъкидлаб ўтган. [12] Бундан ташқари, ҳозирги вақтда Ципрофлоксацин ва аминогликазидларга қаршиликнинг генетик детерминантларини локализация қилиш ҳали аниқланган эмас.[10]

Барча лактобактерия культуралари цефазолин антибиотикига нисбатан чидамлилиги, *L.plantarum* Mal, *L. plantarum* Ī-1, *L. plantarum* Val культуралари пенициллин антибиотига чидамли эканлиги лекин, ТМ -5 штамми нисбатан эса, сезгир эканлиги кузатилди. ТМ -5 культураси стрептомицин, амикацин антибиотикларига нисбатан чидамлилики намоён қилган бўлса, *L. plantarum* Val штамми ципрофлоксацинга чидамли эканлиги кўрилди (жадвал-1). Адабиётда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, кўпгина лактобактериялар β-лактам гуруҳидаги антибиотикларга чидамлилики намоён қилади.

1-жадал

№	Антибиотики	Зоналар диаметри мм да					
		Класс антибиотиков	Конц. мкг/диск	<i>L.plantarum</i> Mal	<i>L.plantarum</i> II-1	<i>L.plantarum</i> Val	<i>L.plantarum</i> TM-5
1	Эритромицин	I	15	27	23	16	15
2	Стрептомицин	II	25	16	11	15	0
3	Гентамицин		30	18	17	18	9
4	Амикацин		30	14	14	15	0
5	Канамицин		30	0	10	11	11
6	Цефотаксим	III	30	31	27	20	20
7	Цефоперазон		75	12	22	15	14
8	Цефазолин		30	0	0	0	0
9	Пенициллин	IV	10 units	0	0	0	11
10	Ампициллин		30	19	23	26	9
11	Рифампицин	V	5	31	24	34	25
12	Ципрофлоксацин	VI	5	12	14	0	9
13	Хлорамфеникол	VII	30	32	27	24	23
14	Тетрациклин	VII	30	30	27	12	21

Изох : I. Макролидлар II. Аминогликозидлар III.Цефалоспоринлар IV.β-лактамлар V.Анкамицинлар VI Фторхинолонлар VII. Левомецетин VIII Тетрациклинлар

Сут ачитувчи бактерияларнинг NaCl нинг турли концентрациясига чидамлилиги

Пробиотиклар штаммлар гастроинтестинал тизимида натрий хлорнинг турли консентрацияларига чидамли бўлиши керак.[14]

L. plantarum П-1 штамми 2% NaCl эритмасида хужайра титри контролдагига нисбатан бир титрга тушгани кузатилди, 4% ва 6,5% эса натижалар ўзгармагани аниқланди. *L. plantarum* ТМ-5 штамми 2% NaCl эритмасида хужайра титри контролдагига нисбатан бир титрга тушгани кузатилди 4 % NaCl эритмасида хужайралар сони 2% га ошгани кузатилди 6.5% да эса яна сезиларсиз пасайганини кузатдик, *L.plantarum* Mal 2% NaCl эритмасида хужайра титри контролдагига нисбатан икки титрга тушгани кузатилди, 4% ва 6,5% да эса натижалар ўзгармаган *L. plantarum* Val NaCl нинг турли концентрацияларида бактерия хужайралари титри секинлик билан пасайганини кўришимиз мумкин.(2 -жадвал)

Ўрганилган культуралар орасида *L. pl* П-1 ва *L. pl* ТМ-5 NaCl юқори концентрациясига энг чидамлилари деб аниқланди, *L. pl* Mal эса чидамлилиги энг паст даражада.

2-жадвал

Сут ачитувчи бактерияларнинг *S.aureus* штаммларига қарши антимикроб фаоллиги

Лактоб актери яларни нг мух им хусу си ятла ри дан бири улар ни нг анти ми кроб	Культуралар	NaCl нинг турли концентрацияларида бактерия хужайралари титри/мл			
		контроль	2%	4%	6,5%
	<i>L. plantarum</i> П-1	5×10^9	7×10^8	2×10^8	2×10^8
	<i>L. plantarum</i> ТМ-5	1×10^9	2×10^8	4×10^8	3×10^8
	<i>L.plantarum</i> Mal	2×10^9	1×10^7	3×10^7	4×10^7
	<i>L. plantarum</i> Val	4×10^9	10×10^8	9×10^7	3×10^7

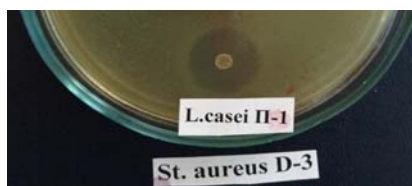
фаоллиги ҳисобланади. Ўрганилаётган лактобактерия штаммлари тери касалликларидан ажрати олинган *S.aureus* штаммларига қарши антимикроб фаоллигини намоён қилди. Улар ичида *L.pl* Mal барча тест штаммларига юқори фаолликни намоён қилди. *L. pl* Val штамми эса 3та тест штаммига ўртача ,7 та штммга нисбатан юқори фаолликни намоён қилди. *L. pl* П-1

штамми тест штаммларнинг 5 та тест штаммга ўртача ва 5 та штаммга юқори фаолликни намоён қилди. (Расм-3) Штаммлар орасида *L. pl* ТМ-5 энг паст натижаларни кўрсатди, 2 та тест штаммга ўртача кўрсаткични 2 та тест штаммга юқори фаолликни қолган 6 та *S.aureus* штаммларга фаолликни намоён қилмади. (3-жадвал)

3-жадвал

Сут ачитувчи бактерияларнинг *s.aureus* дерматологик изолятларига қарши фаоллиги

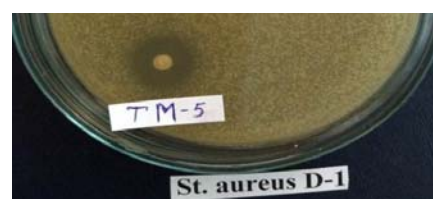
№	САБ	Зоналар диаметри мм да									
		<i>S. aureus</i> Д-1	<i>S. aureus</i> Д-2	<i>S. aureus</i> Д-3	<i>S. aureus</i> Д-4	<i>S. aureus</i> Д-5	<i>S. aureus</i> Д-6	<i>S. aureus</i> Д-7	<i>S. aureus</i> Д-8	<i>S. aureus</i> Д-9	<i>S. aureus</i> Д-10
1	<i>L.pl</i> <i>Mal</i>	19	30	30	20	25	30	30	30	19	20
2	<i>L.pl</i> <i>Val</i>	10	33	30	25	30	35	25	21	15	15
3	<i>L.pl</i> П-1	12	21	17	28	30	15	30	28	18	23
4	<i>Lpl</i> ТМ5	15	20	30	0	18	0	0	0	0	0



А



Б



С

Расм-3 Изох: А. *S. aureus* Д-3 штаммига *L. plantarum* П-1 (*L. casei* П-1) штаммининг антимикроб фаоллиги Б. *S. aureus* Д-3 штаммига *L. plantarum* Val штаммининг антимикроб фаоллиги С. *S. aureus* Д-1 штаммига *L. plantarum* ТМ-5 антимикроб фаоллиги кўрсатилган.

Хулосалар

Лактобактерияларнинг симуланган ошқозон ва ингичка ичак суяқлигига чидамлилиги ўрганилганда лактобактериялар Рн- 2 қийматида 60 минутгача ҳаёт фаолиятини сақлай олиши ва Рн-8 да чидамли эканлиги аниқланди.

*S. Aureus*нинг клиник изолятларга қарши антимикроб фаолликни намоён қилади. *S. aureus*нинг 10 та изолятларидан барчасига *L.pl* Mal, *L.pl* Val, *L.pl* П-1, юқори антимикроб фаолликни намоён қилади. Бу штамлардан кейинги ишларда оксил табиатли моддаларнинг таъсир этиши,уларни ажратиш ва

пробиотик препаратлар тайёрлашда ва *S. aureus*га касалланиш хавфини камайтиришда, олдини олшда ва даволаш учун тавсия етилиши мумкин. Ушбу иш натижасида, ўрганилаётган маҳаллий штаммлар антибиотикга чидамлилиқ профилига эга эканлиги аниқланди.

Резюме

Пробиотические свойства лактобактерий выделенных из лекарственного растительного сырья

Сохибназарова Хонсулув Абдувохидовна, Ибрагимова Шахноза Нуриддиновна, Черкасова Галина Викторовна, Миралимова Шахло Мирджамаловна.

В статье рассматриваются антагонистическая активность штаммов новых лактобактерий, выделенных из растительного сырья, а также устойчивости к симулированному желудочному соку и соку тонкого кишечника, устойчивость к различным концентрациям NaCl и действию антибиотиков. Полученные данные показывают, что вновь обнаруженные и изученные лактобактерии могут служить новым источником пробиотического препарата.

Ключевые слова: лактобактерии, пробиотическая активность, антагонистическая активность.

Probiotic properties of lactobacillus species isolated from medicinal plants

Sohibnazarova Khonsuluv Abduvohidovna, Ibragimova Shakhnoza Nuriddinovna, Cherkasova Galina Viktorovna, Miralimova Shakhlo Mirjamalovna.

Summary

Besides, of antagonistic activity of several lactobacillus strains isolated from plant, tolerance against simulated gastric and small intestinal juice, resistance to different concentrations of NaCl and antibiotics were studied. The results suggest that the isolated strains can serve as a new source of probiotic preparation.

Key words: lactobacilli, probiotic activity, antagonistic activity.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Magdalena A, Catherine S, Lorenzo M, Gregor R, Maya P, et al., 2006, "Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation," Combined Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, Cordoba,
2. Агамалян С.С. Эффективность лиофилизированного препарата «Нарине» при коррекции дисбактериозов / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. -№6. –С. 68-70.

3. Шендеров Б.А. Формирование различных уровней устойчивости к антибиотикам кишечных бактерий одним и тем же R фактором//Цитология и генетика. - 1972. - № 1. - С. 13-21.
4. Wioletta Żukiewicz-Sobczak,¹ Paula Wróblewska,¹ Piotr Adamczuk,¹ and Wojciech Silny² Probiotic lactic acid bacteria and their potential in the prevention and treatment of allergic diseases Central European Journal of Immunology
5. Food-Origin Lactic Acid Bacteria May Exhibit Probiotic Properties: Review
6. Probiotics Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Food & Beverages, Dietary Supplements, Animal Feed), By End-use, By Region, And Segment Forecast, 2018 - 2024
7. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.
8. Sahar A., Joo S. T., Tengku A.I., Ramakrishnan N.R., Faezeh V., Shuhaimi M., Tau C.L., Raha A.R., Arbakariya B.A. Isolation of *Pediococcus acidilactici* Kp10 with ability to secrete bacteriocin-like substance from milk products for applications in food industry // BMC microbiology, 2012. – №12. – P. 260.
9. Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. EFSA-Q-2011-01108 Adoption date: 23 May 2012
10. Н.Л.Бруслик, Д.Р. Ахатова, А.А. Тойменцева и др. Оценка лекарственной устойчивости пробиотических лактобацилл. Антибиотики и Химиотерапия, 2015, 60; 3-4.
11. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease Received: 6 March 2019; Accepted: 10 May 2019; Published: 17 May 2019
12. Danielsen M., Wind A. Susceptibility of *Lactobacillus* spp. To antimicrobial agents. Int. J. Food Microbiol. 2003; 82;1:1-11.
13. Rosenfeldt, V.; Benfeldt, E.; Valerius, N.H.; Pærregaard, A.; Michaelsen, K.F. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. J. Pediatr. 2004, 145, 612–616. [CrossRef]
14. Prabhurajeshwar Ch and R. K.Chandrakanth Probiotic potential of *Lactobacilli* with antagonistic activity against pathogenic strains: An *in vitro* validation for the production of inhibitory substances Published online 2017 Nov 10

УДК 615.015:615.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ КАПСУЛ «УНАБИН»

**Турдиева Зилола Вахабджановна, Турсунова Малика Хусановна,
Миракилова Дилфуза Ботирали кизи, Азизов Умархон Мухтарович**
uzkfiti@rambler.ru, z.turdiyeva@mail.ru

**Узбекский научно- исследовательский химико-фармацевтический
институт им. А.Султанова**

В Узбекском научно- исследовательском химико- фармацевтическом институте на основе плодов унаби разработан гипотензивный препарат унабин в виде капсул по 0,35 г [1].

Цель исследования. Изучение хронической токсичности препарата капсул унабин

Материалы и методы исследований. Изучение хронической токсичности препарата «Унабин» капсулы проводили согласно рекомендациям по проведению доклинических фармакологических исследований лекарственных средств [2, 6]. Опыты проводили на 160 - ти (80 самцах и 80 самках) крысах одного возраста и массой тела 120 - 130 г. Эксперимент проводили согласно рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными проводили в одно и тоже время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме.

Для эксперимента крыс разделили на 4 группы по 20 самцов и 20 самок на каждую исследуемую дозу и контрольную дозу. Выбор доз был обусловлен требованиями методических рекомендаций и литературными данными [2, 6]. Исследуемый препарат «Унабин» - содержимое капсул вводили в дозах - 25 мг/кг (профилактическая), 100 мг/кг (терапевтическая) и 1000 мг/кг (максимальная) ежедневно внутрижелудочном. Расчёт доз осуществляли с учётом содержания активного вещества. Общий период наблюдения составил 104 дня из них в течение 90 суток экспериментальным животным вводили препарат «Унабин» - капсулы, а затем ещё 14 суток наблюдали за состоянием животных. О токсическом действии судили по общему состоянию - выживаемости, внешнему виду (ежедневный осмотр - состояние шерстного и кожного покровов, слизистых оболочек), поведению (ежедневно), приросту массы тела (1 раз в неделю), потреблению пищи и воды (еженедельно), гематологическим и биохимическим показателям крови, макроскопически выявляемым изменениям внутренних органов и их массовым коэффициентам.

Для анализа гематологических и биохимических показателей биологический материал (кровь) собирали по стандартным методикам [5,7] в утреннее время суток после 14 - 15 часового голодания. Исследование показателей периферической крови проводили до начала эксперимента, через 30 дней, 60 дней и на 90 -е сутки. Регистрацию биохимических показателей крови осуществляли с помощью стандартных наборов реактивов на биохимическом анализаторе HumaLuzerPrimus 602828, Германия. В крови определяют содержание лейкоцитов, эритроцитов,

тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит и лейкоцитарную формулу (процентное содержание лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и гранулоцитов). В сыворотке крови определяют следующие показатели: общий белок, альбумин, мочеви́на, креатинин, глюкоза, триглицериды (ТГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), (Са 2+). После завершения эксперимента (104 - е сутки) всех выживших подопытных животных, включая контрольных, подвергают эвтаназии и вскрытию. Во время некроскопии отбирают лёгкие, сердце, печень, почки, селезёнку, надпочечники и тимус. Массы внутренних органов определяют на аналитических весах.

Для гематологических исследований кровь у крыс брали из вены хвоста до начала эксперимента, через один, два и три месяца после ведения препарата. В периферической крови определяли содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов [3,5].

Для морфологических исследований были взяты внутренние органы (головной мозг, сердце, печень, пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечника, селезенка, надпочечники, почка, гонады). Исследования проводились на серийных срезах. Материал фиксировался в нейтральном 10% формалине с последующей стандартной проводкой по спиртам восходящей концентрации и заливкой парафином. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином по методу Ван Гизон [6]. Патоморфологические исследования проводились профессором кафедры анатомии ТМА Тухтаевым К.Р. и доцентом Закировой Н.Б.

Влияние препарата «Унабин»- капсулы на показатели функционального состояния белых крыс: Проведение исследований по изучению хронической токсичности, показало, что препарат «Унабин»-капсулы в дозах 25 мг/кг, 100 мг/кг и 1000 мг/кг при 90 дневном внутрижелудочном введении половозрелым крысам не вызывает гибели животных, не оказывает повреждающего влияния на общее состояние крыс. На протяжении всего эксперимента животные подопытных групп по своему поведению и внешнему виду не отличались от крыс контрольной группы. Все животные оставались активными, охотно поедали корм и адекватно реагировали на внешние раздражители. Наблюдение за приростом массы тела крыс показало, что в группах животных, получающих препарат «Унабин» - капсулы, не отмечено разницы с контрольными животными (табл.1).

Таблица 1

Динамика массы тела белых крыс при многократном введении в течение 90 дней разных доз препарата «Унабин»- капсулы

Доза препарата, мг/кг	Стат, показатели	Время исследований (месяц)			
		До опыта	1	2	3
25	M± m	125,5 ±3,2	134,2 ±4,5	147,2 ±4,3	156,7 ±5,4
100	M± m	126,2 ±3,3	135,8 ± 4,4	147,5 ± 4,1	158,7 ±4,8
1000	M± m	125,8 ±3,7	136,3 ±4,0	148,5 ±2,6	158,2 ±4,7
Контроль	M± ш	125,3 ±3,5	137,5 ±3,3	146,4 ±3,4	157,8 ±5,1

Как видно из данных, представленных в таблице 2 статистически достоверных отставаний прироста массы тела не установлено.

Влияние препарата «Унабин» - капсулы на состав периферической крови: При изучении влияния препарата на состав периферической крови, было выявлено, что в течение эксперимента наблюдались физиологические колебания показателей периферической крови животных всех экспериментальных групп. Полученные данные представлены в таблицах 2, 3, 4.

Таблица 2

Состав периферической крови белых крыс через 1 месяца после введения препарата «Унабин»- капсулы

□	Показатели	До начала опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			контроль	25	100	1000
1	Гемоглобин, г/%	12,9 ±0,3	13,6± 0,2	13,5 ±0,1	13,7 ±0,1	13,9 ±0,1
2	Эритроциты, млн/мкл	6,2 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,6 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,8 ± 0,2
3	Тромбоциты, тыс/мкл	747,5 ± 8,5	751,6 ±6,4	745,5 ±5,1	750,1±5,4	747,2 ± 4,4
4	Лейкоциты, тыс/мкл	11,2 ± 1,0	10,7±0,5	11,0±0,8	10,8 ±0,6	10,9±0,7

Таблица 3

Состав периферической крови белых крыс через 2 месяца после введения «Унабин»- капсулы

№	Показатели	До начала опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			контроль	25	100	1000
1	Гемоглобин, г/%	13,5 ± 0,3	13,2 ± 0,8	13,7 ± 0,5	13,8 ± 0,8	14,0 ± 0,7
2	Эритроциты, млн/мкл	6,7 ± 0,3	6,7 ± 0,3	7,0 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,9 ± 0,2
3	Тромбоциты, тыс/мкл	750,5 ± 9,5	748,5 ± 6,8	752 ± 6,7	748,8 ± 5,5	742,2 ± 4,4
4	Лейкоциты, тыс/мкл	10,3 ± 0,6	10,5 ± 0,5	10,2 ± 1,0	10,7 ± 0,5	10,6 ± 0,5

Таблица 4

Состав периферической крови белых крыс через 3 месяца введения «Унабин»- капсулы

№	Показатели	До начала опыта	Дозы препарата, мг/кг			
			контроль	25	100	1000
1	Гемоглобин, г/%	14,2 ± 0,2	14,5 ± 0,3	14,4 ± 0,3	14,0 ± 0,3	14,1 ± 0,2
2	Эритроциты, млн/мкл	6,6 ± 0,2	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,2	6,8 ± 0,2	6,7 ± 0,3
3	Тромбоциты, тыс/мкл	743,6 ± 5,5	748,7 ± 6,4	754 ± 5,0	739,2 ± 4,4	742,8 ± 4,1
4	Лейкоциты, тыс/мкл	11,2 ± 0,6	10,8 ± 0,7	11,0 ± 0,9	10,7 ± 0,6	11,1 ± 0,7

Как видно из таблиц изучение динамики содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови не выявило статистически значимых различий у животных опытных групп по сравнению с контрольными данными.

Данные изучения активности ферментов цитолиза и холестаза в крови животных при 90 дневном введении различных доз «Унабин» - капсулы представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели цитолиза и холестаза в крови животных после 90 дневного введения препарата «Унабин»- капсулы в разных дозах

Наименование показателей	Стат, показатели	1 группа 25 мг/кг	2 группа 100 мг/кг	3 группа 1000 мг/кг	4 группа Контроль
АСТ, ммоль/л.ч.	M± ш	0,22 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,23 ± 0,01	0,25 ± 0,02
АЛТ, ммоль/л.ч.	M± ш	0,29 ± 0,02	0,3 ± 0,2	0,31 ± 0,03	0,3±0,02
Щф, ммоль/л.ч.	M± m	0,48 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,44 ± 0,03	0,47 ± 0,02
Билирубин общий, ммоль/л	M± m	3,2 ± 0,16	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1	3,1 ± 0,1
Билирубин прямой, моль/л	M± ш	1,3 ± 0,03	1,27 ± 0,02	1,23 ± 0,03	1,26±0,03

При анализе полученных данных обращает внимание отсутствие статистически значимых параметров крови, характеризующих процессы цитолиза и холестаза в группах с внутрижелудочным введением «Унабин»-капсулы.

Результаты макроскопических и микроскопических морфологических исследований. Результаты общего осмотра тел животных, получивших «Унабин» капсулы, показало отсутствие макроскопически распознаваемых отклонений по сравнению с животными контрольной группы. Все животные имели правильное телосложение, опрятный вид, блестящий шерстяной покров, очагов облысения или язв не обнаружено. Видимые слизистые оболочки влажные, бледно-розового цвета, блестящие и гладкие на вид. Грудные железы самок без опухолевидных образований и уплотнений, равномерно мягкие на ощупь. Наружные половые органы самцов не имели видимых деформаций или отклонений от контроля. В грудной клетке - висцеральный и париетальный листки плевры и органы грудной клетки без видимых изменений. Легкие бледно-розового цвета, воздушные, без уплотнений или деструктивных изменений. Сердце обычных размеров, без признаков ишемии или гипертрофии. Аорта и легочные артерии гладкие, аномалий развития или аневризмы не обнаружены. В полостях сердца содержалось небольшое количество жидкой крови. Мышцы миокарда коричневатой окраски, тургор сохранен.

В брюшной полости - печень не увеличена в размерах, обычной формы, имеет мягкую консистенцию и гладкую поверхность. Глиссонова капсула

тонкая, прозрачная, не напряжена. На разрезе - гистоархитектоника печени не изменена, паренхима умеренно полнокровная. Желудок, поджелудочная железа, петли тонкого и толстого кишечника без видимых патологических изменений. Почки обычной величины и формы, коричневого цвета и плотные при пальпации. На разрезе почек отчетливо разграничены корковое и мозговое вещества, почечные чашечки и лоханки без камней и патологических изменений. Тимус, щитовидная железа и надпочечные железы макроскопических отличий от соответствующих органов контрольных животных не имеют. При вскрытии черепной коробки - головной мозг серовато-белого цвета, влажный, без признаков выраженного отека. Мягкая мозговая оболочка плотно прилежит к веществу мозга, местами наблюдается умеренное расширение и полнокровие венул и мелких вен. Желудочки мозга не увеличены в размерах, содержат умеренное количество прозрачного, бесцветного ликвора.

Светооптическое микроскопическое исследование внутренних органов и головного мозга всех опытных групп животных, независимо от дозы испытуемого препарата, показало развитие, однотипных изменений. Головной мозг - в некоторых случаях наблюдались умеренные очаговые микроциркуляторные расстройства сосудов мягкой мозговой оболочки в виде спазма артериол, расширения посткапиллярных венул со стазом крови в них. Межклеточное вещество коры больших полушарий и мозжечка местами с признаками небольшого отека. Цитоархитектоника коры больших полушарий и мозжечка хорошо сохранена, плотность расположения нейронов и толщина отдельных слоев коры не имеют отличительных особенностей по сравнению с контролем. Нейроциты коры больших полушарий в целом окрашены равномерно, некоторые клетки несколько увеличены в объеме. Цитоплазма нейроцитов в основном мелкозернистая, с различным распределением хроматофильной субстанции Ниссля. Ядра нейроцитов округлой формы, гиперхромное, с четко выраженным, интенсивно базофильно окрашенным ядрышком. В некоторых нейроцитах отмечено умеренное набухание ядер. Часто вокруг сосудов, пирамидных и корзинчатых клеток мозжечка обнаруживались узкие полулуноподобные, неокрашенные участки. Нейроны ядер головного мозга, грушевидные клетки Пуркинье мозжечка, а также глиоциты серого вещества мозга в целом имели характерную для них структуру. Не отмечено также и каких-либо патологических изменений со стороны структурных компонентов гематоэнцефалического барьера.

Лёгкие - ткань легких опытных групп животных сохраняла свою обычную гистоархитектонику. Признаков патологических изменений воспалительного или деструктивного характера не обнаружено. Стенка внутри легочных бронхов состоит из соответствующих тканевых компонентов, присущих большим, средним и малым бронхам. Респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы без патологических

изменений. Альвеолярные эпителиоциты I и II типов имеют характерные для них структуру и тинкториальные свойства. Межалвеолярная соединительная ткань без патологических изменений, в ней и в просвете альвеол выявляются единичные макрофаги с характерными плотными включениями в цитоплазме. В целом, микроскопическая структура всех отделов лёгкого существенных отличий от контроля не имеет.,

Сердце - у опытных групп животных, так же, как и у контрольных, четко различаются эндокардиальная, миокардиальная и эпикардиальная оболочки сердца. Эндотелиальная выстилка эндокарда не нарушена, местами выявляются набухшие и увеличенные в размерах эндотелиоциты. Миокард содержит кардиомиоциты, которые формируют ориентированные мышечные волокна. Волокна равномерно окрашены, поперечная исчерченность их хорошо сохранена. Ядра кардиомиоцитов овальные или вытянутые, гиперхромные и имеют центральную локализацию. Вставочные диски между кардиомиоцитами определяются достаточно отчётливо. Признаков гипоксии и ишемии миокарда не выявлено. Как и в контроле, между мышечными волокнами располагается множество кровеносных капилляров. Морфологические признаки патологических изменений в эпикарде и перикарде не определены.

Печень - у опытных животных в ткани печени выраженных патогистологических изменений не обнаружено. Капсула печени не утолщена, содержит продольно ориентированные пучки коллагеновых волокон. Паренхима печени образована классическими печеночными дольками, состоящими из радиально ориентированных к центральной вене печёночных пластинок или балок. Междольковая соединительная ткань развита слабо, признаки воспалительной инфильтрации и фиброза печени не обнаружены. Гепатоциты полигональной формы, с центрально расположенным ядром, нередко определяется ядрышко. Довольно часто встречаются двуядерные гепатоциты. Тинкториальные свойства гепатоцитов не нарушены, гепатоциты с признаками жировой или белковой дистрофии не обнаружены. Синусоидные капилляры обычных размеров, в просвете определяются единичные эритроциты и лейкоциты. В стенке синусоидных гемокапилляров и в пространствах Диссе при больших увеличениях выявляются единичные клетки Купфера, имеющие интактную структуру. В некоторых случаях отмечено умеренное расширение и кровенаполнение синусоидных гемокапилляров, центральных и поддольковых вен. Эндотелиальная выстилка без деструктивных изменений, местами отмечаются набухшие эндотелиоциты с гиперхромными ядрами. Структура холангиол и междольковых желчных протоков без патологических изменений. Все это указывает на то, что изученный препарат не оказывает существенного отрицательного влияния на микроскопические структуры печени.

Почки - гистоархитектоника почек у опытных животных без изменений.

Капсула тонкая, без признаков отека и деструкции. В корковом веществе определяются многочисленные почечные тельца. Сосудистые клубочки содержат в основном капиллярные петли открытого типа. Полость капсулы Шумлянско-го обычных размеров, не содержит форменных элементов крови или каких-либо Других патологических отложений. Отмечаются единичные почечные тельца с расширенными полостями капсулы и умеренным кровенаполнением капилляров клубочка. Эпителий проксимальных, тонких и дистальных отделов нефрона имеет характерную для этих отделов структуру, без признаков деструктивных изменений. Эпителий собирательных трубочек представлен главными и вставочными клетками в обычном соотношении. В просветах канальцев нефрона и собирательных трубочек не обнаружены преципитаты или другие патологические отложения. Соединительная ткань коркового и мозгового вещества почки нежная, без признаков отека и воспалительных инфильтратов. Микроскопических изменений почек по сравнению с контролем не выявлено.

Селезенка - капсула и трабекулы хорошо развиты, содержат достаточно мощные пучки гладкомышечных клеток. В паренхиме отчетливо дифференцированы красная и белая пульпы, которые имеют обычное соотношение, характерное для взрослых животных. Белая пульпа представлена лимфатическими фолликулами различных размеров, по периферии которых определяется центральная артерия. Структурные зоны белой пульпы достаточно разграничены, часть лимфатических фолликулов содержит герминативный или реактивный центр. В реактивных центрах часто обнаруживаются клетки, находящиеся на различных стадиях митотического деления. Красная пульпа богата эритроцитами, там же выявляются макрофаги, в цитоплазме которых содержится пигмент - гемосидерин. Патологических изменений селезенки в целом не обнаружено.

Поджелудочная железа — капсула тонкая, в паренхиме четко разграничены срезы долек различных размеров. Основную часть долек занимают ацинусы, состоящие из ацинарных клеток. Гомогенная и зимогенная зоны ациноцитов четко различимы. В каждой долеке определяется островок Лангерганса, размер и топография которого варьирует в достаточно широких пределах. Острова в основном представлены базофильными клетками и расположенными между ними кровеносными сосудами. Междольковая соединительная ткань содержит выводные протоки и кровеносные сосуды. Поджелудочная железа опытных животных в целом не имеет существенных различий по сравнению с контролем.

Надпочечники. На гистологических срезах капсула органа не изменена. Дистрофические изменения в железистых клетках коркового и мозгового вещества надпочечников отсутствуют. Типичное соотношение клубочковой, пучковой и сетчатой зон полностью сохранено. В мозговой части надпочечника хромоаффинные клетки сохраняют характерную структуру и размеры. Венозные синусы не изменены или слегка расширены.

Желудок - покровный эпителий покрыт слоем слизи, в которой определяются спущенные клетки. В собственной пластинке обнаруживаются отдельные лимфоциты, плазматические клетки лимфоидные фолликулы. Железы желудка имеют обычное строение. Сосуды умеренно полнокровные.

Тонкий кишечник - ворсинки покрыты однослойным призматическим эпителием, среди клеток которого в большом количестве - бокаловидные клетки. В собственной пластинке слизистой оболочки встречаются лимфоциты и плазматические клетки, а также лимфоидные фолликулы. Отмечается умеренно выраженное полнокровие сосудов.

Толстый кишечник без каких-либо патологических особенностей. Крипты довольно правильной формы, располагаются плотно. Соотношение призматических и бокаловидных клеток на поверхности крипт соответствует. Местами в подслизистом слое встречаются лимфоидные системы. Кровеносные сосуды заполнены кровью, отмечались периваскулярные отеки.

Таким образом, по состоянию архитектоники слизистой и подслизистой ЖКТ у крыс опытных групп соответствуют контрольным животным.

Матка. Эндометрий выстлан однослойным призматическим эпителием. Хорошо различается функциональный и базальный слои эндотелия. Встречаются различной длины маточные железы, некоторые из них расширены, эпителий желез низкий цилиндрический, цитоплазма базофильна. Ядра удлиненной формы, занимают большую часть клетки, окрашены интенсивно и гомогенно. Митозы отсутствуют. Строма богата клетками и аргирофильными волокнами. Слизистая оболочка переходит в подслизистый слой мышечной оболочки, за которым следует сосудистый и надсосудистые слои.

Яичники. Кортикальный и мозговой слой хорошо различимы. Последний образован грубыми соединительно-тканевыми воронками, магистральными сосудами, нервами. В корковой части яичника располагаются премордиальные фолликулы. Фолликулы находятся на разных стадиях развития вплоть до разрывов граафовых пузырьков. Дегенеративных изменений не отмечено. Кровоизлияний и атрофии нет. Растущие фолликулы разной степени зрелости без патологических изменений. В мозговой части яичника соединительная ткань с магистральными сосудами и нервами, склероза, коллагенизации и фрагментации не отмечается.

Яичко. Микроскопия ткани яичек крыс не выявила каких-либо патологических изменений в канальцах и строме. В семенниках извитые канальцы содержат эпителий всех стадий сперматогенеза. Хорошо дифференцируются сперматогонии, сперматиды 1 и 11 порядков, пресперматиды и сперматиды. А также в большом количестве сперматозоиды на различных стадиях созревания. Базальные мембраны тонкие. Фолликулярные клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига без признаков дегенерации, количество их соответствует контролю.

Внутренний диаметр семенных канальцев не уменьшен, склероза и ишимизации базальной мембраны не отмечено. Извитые канальцы выстланы как у контрольных животных, многоядерным эпителием, включающим в себя сперматоциты первого и второго порядков, пресперматоциты, сперматиды. Дистрофических изменений в цитоплазме эпителиальных клеток не отмечено. Клетки Сертоли встречаются в небольшом количестве в толще сперматогенного эпителия. Численность их примерно одинакова во всех исследованных случаях. Интерстициальные клетки Лейдига видны видесплошной группы вблизи капилляров. Последние расширены и кровенаполнены.

В заключение следует отметить, что дистрофических, некробиотических и воспалительных изменений у опытных животных, а также достоверных отличий в структуре внутренних органов между опытными и контрольными группами не обнаружено. Отмеченные структурные особенности исследованных тканей отражают нормальную функциональную активность внутренних органов.

На основании сравнительного гистологического исследования органов и тканей контрольных и подопытных животных можно сделать заключение о том, что длительное внутрижелудочное введение препарата «Унабин» капсулы, разработанного в Узбекском научно - исследовательском химико-фармацевтическом институте в течение 90 дней в дозах 25 мг/кг, 100 мг/кг и 1000 мг/кг массы тела не вызывает патологических изменений.

Выводы. Согласно классификации токсичности веществ, относится к практически безопасным. Длительное внутрижелудочное введение препарата «Унабин» капсулы, $M \pm m$ в течение 90 дней в дозах 25 мг/кг, 100 мг/кг и 1000 мг/кг массы тела не вызывает патологических изменений.

ХУЛОСА

«Унабин» препаратини сурункали захарлилигини ўрганиш

З. В. Турдиева, М.Х. Турсунова Д. Б. Миракилова, У. М. Азизов

Ушбу мақолада «Унабин» препаратини сурункали захарлилигини ўрганиш бўйича олинган натижалар келтирилган. «Унабин» препаратининг сурункали захарлилиги оғирлиги 120-130 г бўлган 160 та каламушларда ўрганилди 25 мг/кг, 100 мг/кг ва 1000 мг/кг дозада 90 кун давомида препаратни каламушларга ошқозон ичига юборилганда ҳайвонларнинг ўлими кузатилмади.

Калит сўзлар: «Унабин», захарланиш, эпителий, фоллекула

SUMMARY

Study of chronic toxicity of drug «Unabin»

This article presents the results of study of the chronic toxicity of drug «Unabin». The chronic of drug «Unabin» was studied on 160 rats of the same age and body weight of 120-130 g. Intragastric administration of the drug to rats at doses of 25 mg/kg, 100 mg/kg and 1000 mg/kg for 90 days did not cause the death of animals

Key words: «Unabin »,poisoning,epithelium, the follicle.

Литература:

1. Турдиева З.В., Азизов У.М. / Получение капсулированной лекарственной формы гипотензивного средства « Унабин» .//Pharmaceutical Science And Practice : Problems, Achievements, Prospects // НФаУ-2018 с127
2. Турдиева З.В., Миракилова Д.Б., Азизов У.М, Камбаров Х. Ж. / Получение сухого экстракта из плодов унаби//«Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», Ташкент, 19-20 ноября 2015. –С.-194-195.
3. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 41-54.
4. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун - М., «Медицина», 2005. - 542 с.
5. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— С. 763-774.
6. Проблемы нормы в токсикологии (Под ред. Проф. И.М. Трахтенберга). - М. - Медицина. - 191. - 203 с.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.И. Миронова. - М.: ООО «Гриф и К», 2012 — 944 с.
8. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев 2002.-с. 91.
9. Халматова М. Д. Методические рекомендации по изучению гонадотоксического и мутационного действий химических веществ.// Ташкент, 1991. С.23.

УДК 547.9

**ИРИДОИДЫ РАСТЕНИЯ *PHLOMIS OSTROWSKIANA* И ИХ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

**Усманов Дурбек Абдихошимович, Рамазонов Нурмурод Шералиевич,
Юсупова Угиллой Юсуфовна, Азаматов Азизбек Азамат угли**

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова АН РУз,
100170, г. Ташкент, просп. Мирзо Улугбек, 77. e-mail: durbeklelik@gmail.com

Ключевые слова: иридоидные гликозиды, *Phlomis ostrowskiana*, экстракция, ноотропная активность.

Актуальность: Иридоиды представляют собой однородную группу монотерпеновых соединений [1-3]. Они характеризуются циклопентанпирановой структурой кольца. Значительная часть иридоидных соединений содержит заместители у атомов С-10 и С-11, что согласуется с биогенетическим происхождением этих соединений. Иридоиды характеризуются присутствием кислородсодержащих функциональных групп в агликоне в форме гидроксила, алкоксила, ацил-оксигруппы или эпоксида [3].

Иридоидные гликозиды в настоящее время рассматриваются как перспективный класс соединений для поиска новых лекарственных препаратов на основе природных соединений. Лекарственные растения, содержащие иридоиды, включены в ведущие мировые Фармакопеи. Фармакологическое изучение иридоидов, выделенных из разных видов растений, подтверждает, что эти соединения обладают довольно широким спектром действия. Проводились исследования и получены позитивные результаты, например, в отношении их антиоксидантной, антигепатотоксической, желчегонной, гипогликемической, болеутоляющей, противовоспалительной, антимуtagenной, спазмолитической, противоопухолевой, антимикробной и противовирусной, иммуномодулирующей активностей, а также – улучшения работы сердечно-сосудистой системы, нормализации обменных процессов, повышения выносливости организма к комбинированному стрессу и физической работоспособности [3-7].

Следует отметить, что в большинстве случаев, как оказалось, носителем биологической активности является агликоновая часть молекулы, и, как правило, агликон превосходит по своей активности гликозид.

Синтез иридоидов в растениях детерминирован, прежде всего, протекторной функцией этих соединений. Кроме того, иридоидные гликозиды представляют значительный теоретический интерес благодаря их участию в качестве предшественников в биосинтезе алкалоидов [8].

Для исследования было выбрано перспективное с биомедицинской точки зрения растение вида *Phlomis ostrowskiana* (сем. *Lamiaceae*), произрастающее в Ташкенской области республики Узбекистан.

Целью настоящего исследования явилось выделение из *Phlomis ostrowskiana* индивидуальных мажорных компонентов, относящихся к классу иридоидов, и изучение ноотропной активности выделенных иридоидов.

Материалы и методы исследований. Надземная часть растения *Phlomis ostrowskiana* собрана в июле 2016 г. специалистами отдела Ботаники Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз.

Обработка растительного материала.

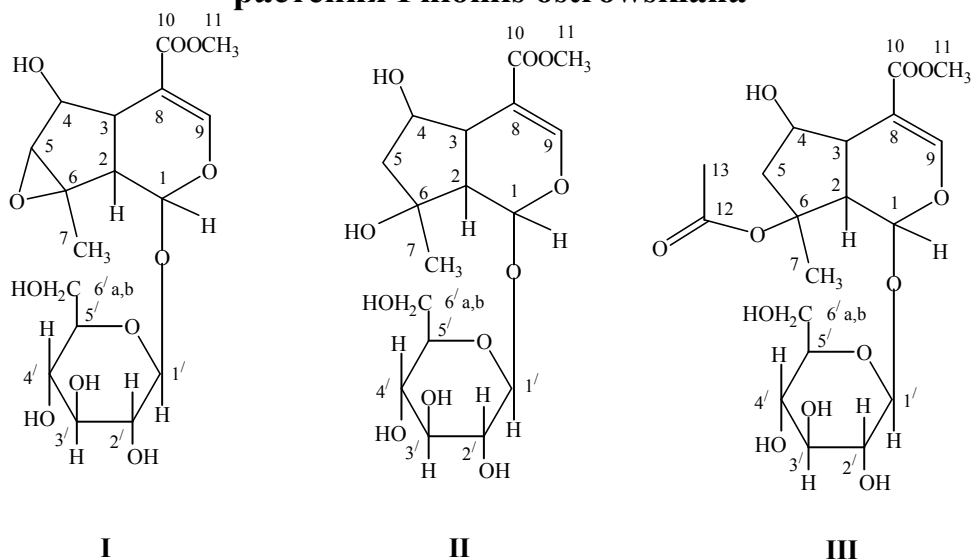
Высушенную измельчённую надземную часть *Phlomis ostrowskiana* (750 г) загрузили в стеклянную ёмкость (20 л), залили метанолом (4.5 л) и настаивали при температуре 20°C в течение 36-ти часов при периодическом встряхивании. Затем экстракт отфильтровали через бязевое полотно. Оставшееся на фильтре сырьё (жмых) залили ещё метанолом (4 л) и снова настаивали в течение 24-х часов при периодическом встряхивании. Экстракционную обработку жмыха, указанную выше, проводили ещё 5 раз.

Таким образом, процедура экстракции метанолом из высушенного сырья суммарно состояла из 7-ми циклов. Объединённую метанольную вытяжку концентрировали при пониженном давлении и температуре 40-50°C до консистенции густой смолистой массы. К полученной смолистой массе (256.5 г) добавили дистиллированную воду (200 мл) и при интенсивном перемешивании получили окрашенный гомогенный раствор. Полученный водный раствор промывали в делительной воронке хлороформом (5 x 100 мл) для удаления растительных пигментов липофильной природы (хлорофиллов, каротиноидов и т.п.). Далее водный раствор промывали в делительной воронке н-бутанолом (8 x 150 мл). Объединённые спиртовые извлечения концентрировали (до объёма 300 мл) при пониженном давлении и температуре 50°C. Концентрированный спиртовой раствор на воронке Шотта пропускали через слой оксида алюминия (нейтральная, тип II по Брокманну). Слой оксида алюминия затем дополнительно промывали н-бутанолом и объединяли этот дополнительный объём бутанольного раствора с основным объёмом, пропущенным через адсорбент. Промывание слоя оксида алюминия дополнительным количеством н-бутанола необходимо для исчерпывающего удаления выделяемых соединений со слоя адсорбента. Слой оксида алюминия эффективно адсорбирует компоненты флавоноидной природы, и адсорбент после этой процедуры окрашен в ярко-жёлтый цвет. Описанную выше процедуру очистки от флавоноидов при пропускании спиртового раствора через слой оксида алюминия повторяли несколько раз до тех пор, пока свежая порция адсорбента не окрашивалась в процессе элюирования.

Бутанольные растворы после элюирования через слой адсорбента объединяли и концентрировали досуха при пониженном давлении и температуре 50°C. Остаток промывали на воронке Шотта небольшим количеством смеси хлороформ-метанол (9:1) и сушили при пониженном давлении и 20°C. Получили сухой остаток (125 г, т.е. 15-17% в расчёте на исходную высушенную сухую массу растительного сырья), содержащий в качестве основных компонентов иридоиды (Рисунок 1).

Рисунок 1.

Структурные формулы иридоидных гликозидов (I-III), выделенных из растения *Phlomis ostrowskiana*



Биологическая активность. Ноотропную активность препарата «Фломиун» изучали в тесте «распознавания нового объекта» в условиях скополаминовой амнезии путем изучения влияния «Фломиун» на рабочую память беспородных белых крыс массой 180 – 200 гр. Все животные содержались в обычных условиях вивария с соблюдением правил, принятыми международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986).

Перед началом эксперимента каждую крысу сажали в клетку на 5 минут для адаптации. В фазу в ознакомления 2 угла клетки помещали 2 одинаковых незнакомых для крысы объекта (герметично закрытые жестяные банки объемом 0,5 л, оранжевого цвета). В течение 5 минут регистрировали время исследования крысы каждого объекта. Затем объекты убрали. Перерыв между фазой ознакомления и тестом составлял 3 минуты. При проведении теста в те же углы клетки помещали новую пару объектов, в которой один объект был идентичен объектам, предъявленным в фазе ознакомления, а другой был незнакомым (стеклянная банка с жидкостью, герметично закрытая объемом 0,5 литров, зеленого цвета). В течение 5 минут регистрировали время исследования знакомого и нового объектов. Исследованием считали обнюхивания, когда нос животного находился на расстоянии не более 2 см от объекта.

Для оценки рабочей памяти крыс использовали коэффициент дискриминации (КД), который рассчитывали по формуле: $KD = (a - b) / (a + b)$, где “a” - время исследования нового объекта во время теста в секундах “b” - время исследования знакомого объекта во время теста в секундах. КД отражает рабочую память крыс.

Исследуемый препарат вводили в дозах 5-10-25 мг/кг внутрижелудочно. Амнезию у крыс моделировали подкожным введением скополамина в дозе 0,2 мг/кг. Испытуемый препарат вводили за один час до применения скополамина. Через 30 мин после подкожного введения скополамина

проводили тест распознавания нового объекта. Контрольным животным вместо препарата выводили дистиллированную воду и вместо скополамина физиологический раствор. Животным группы скополамин выводили вместо препарата дистиллированную воду [табл. 1].

Таблица 1

Влияние на скополаминовую амнезию в тесте «распознавания нового объекта»

№	Название препаратов	Доза мг/кг	Способ введения	Коэффициент дискриминации
1.	Контроль			0,88
2.	Скополамин	0,2	подкожно	0,09
3.	Иридоид + Скополамин	5,0 0,2	в желудок подкожно	0,85
4.	Иридоид + Скополамин	10,0 0,2	в желудок подкожно	0,91
5.	Иридоид + Скополамин	25,0 0,2	в желудок подкожно	0,89

Выводы: На основании структурного анализа методами масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии выяснено, что выделенные в индивидуальном виде из растения *Phlomis ostrowskiana* соединения **I-III** относятся к десяти-углеродным (тип C₁₀) иридоидным гликозидам с гликозидным остатком, представленным D-глюкозой. Указанные иридоидные гликозиды в свою очередь по содержанию атомов C в агликоне можно отнести к группе вербеналина.

Сумма иридоидов из растения *Phlomis ostrowskiana* в дозах 5-10-25 мг/кг при однократном пероральном применении обладает ноотропной активностью в тесте «распознавания нового объекта» увеличивая коэффициент дискриминации.

***PHLOMIS OSTROWSKIANA* O'SIMLIGINING IRIDOIDLARI VA
ULARNING BIOLOGIK FAOLLIGI.**

**Usmanov Durbek Abduxoshimovich, Ramazonov Nurmurod Sheraliyevich,
Yusupova O'g'iloY Yusufvna, Azamatov Azizbek Azamat o'g'li**

*O'zRes FA akad. S.Yu.Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti,
100170, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek ko'chasi, 77. e-mail:
durbeklelik@gmail.com*

Mass spektrometriya va YaMR spektroskopiyasi usulida o'tkazilgan tizimli tahlil asosida, *Phlomis ostrowskiana* o'simlikidan alohida ajratib olingan I-III birikmalar D-glyukoza bilan ifodalangan glikozid qoldig'i bo'lgan o'n karbonli (C10 tipidagi) iridoid glikozidlarga tegishli ekanligi aniqlandi. Bu iridoid glikozidlar, o'z navbatida, aglikonda C atomlarining tarkibiga ko'ra verbenalin guruhiga kirishi aniqlandi.

Phlomis ostrowskiana o'simlikidan olingan iridoidlarni 5-10-25 mg / kg doza miqdorida bir martalik peraral yuborish bilan "yangi ob'ektni tan olish" sinovida diskriminasiya koeffitsientini oshirgan holda nootropik ta'sirga ega ekanligi aniqlandi.

IRIDOIDS FROM *PHLOMIS OSTROWSKIANA* AND ITS BIOLOGICAL ACTIVITY

**Usmanov Durbek Abdikhoshimovich, Ramazonov Nurmurod Sheraliyevich,
Yusupova Ugiloy Yusuphovna, Azamatov Azizbek Azamat ugli**

*Institute of the Chemistry of the Plant Substances AS RUz, Mirzo-Ulugbek avenue,
77, 100170 Tashkent, Republic of Uzbekistan. e-mail: durbeklelik@gmail.com*

Based on the structural analysis by mass spectrometry and NMR spectroscopy, it was found that compounds I-III were isolated from the *Phlomis ostrowskiana* plant individually, belong to ten-carbon (type C10) iridoid glycosides with a glycoside residue represented by D-glucose. These iridoid glycosides, in turn, according to the content of C atoms in the aglycon can be attributed to the verbenaline group. The sum of iridoids from the plant *Phlomis ostrowskiana* in doses of 5-10-25 mg / kg with a single oral administration has nootropic activity in the test "recognition of a new object" increasing the coefficient of discrimination.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-Naggar L.J., Beal S.L. // J. Nat. Prod. 1980. V. 43. № 6. P. 649.
2. Мнацаканян В.А. Иридоидные гликозиды. Ереван: 1986. 186 с.
3. Бакуридзе А.Д., Даргаева Т.Д., Николаева Г.Г., Патудин А.В., Брутко Л.И. // Химия природ. соедин. 1987. № 1. С. 3.
4. Dinda B., Debnath S. Banik R. // Chem. Pharm. Bull. 2011. V. 59. № 7. P. 803.
5. Tundis R., Loizzo M.R., Menichini F., Statti G.A., Menichini Fr. // Mini-Rev. Med. Chem. 2008. № 8. P. 399.
6. Viljoen A., Mncwangi N., Vermaak I. // Curr. Med. Chem. 2012. V. 19. № 14. P. 2104.
7. West B.J., Palmer S.K., Deng Sh., Palu A.K. // Curr. Res. J. Biol. Sci. 2012. V. 4. № 1. P. 52.
8. Lucjan Swigtek. // Acta Polon Pharm. 1973. V. 30. № 2. P. 203.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОРГАНИЧЕСКОГО УСКОРИТЕЛЯ СЕРНОЙ ВУЛКАНИЗАЦИИ КАУЧУКОВ - 2-МЕРКАПТОБЕНЗОТИАЗОЛА

ФАРМОНОВ СИРОЖИДДИН НИЗАМОВИЧ

E.mail: sirojiddin.farmonov.77@mail.ru тел.: +998974550878

Самаркандский институт ветеринарной медицины

Аннотация. Установлено, что 2-меркаптобензотиазол (каптакс) имеет следующие параметры токсикометрии при однократном оральном введении внутрь: ЛД₅₀ для белых крыс составляет 2267 (1607ч3727) и кроликов -2500 (1839 ч3161) мг/кг. Для каракульских баранов токсическая доза – 8000,0 мг/гол.

В токсикодинамике отравления животных 2-меркаптобензотиазолом имеют место нейротропное действие и изменения, свидетельствующие о нарушении биохимического и иммунологического гомеостаза.

Актуальность. В последние десятилетия прослеживается отчетливая тенденция увеличения загрязнения окружающей среды вследствие интенсивной техногенной деятельности человека.

Особенно опасны продукты химической и нефтехимической промышленности, в том числе органические ускорители серной вулканизации каучуков, такие как тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД), 2-меркаптобензотиазол (2-МБТ) и др.

Наиболее серьезную опасность представляют ускорители класса тиурамов и сульфенамидов, содержащие вторичные аминные группы, которые подвергаются фотохимическим превращениям с образованием нитрозоаминов, являющимися сильными канцерогенными веществами, выделяющимися в воздушную и водную среды после сублимации в процессах хранения ускорителей на складах и миграции из резин при эксплуатации, обслуживании, ремонте и хранении изделий.

Установлено, что при одновременном применении этих ускорителей в различных рецептах резиновой смеси в результате их потерь на подготовительном производстве, а также после сублимации и миграции в окружающую среду поступают 23,12 кг на тонну токсичных ускорителей [1].

Однако, как показывает анализ многочисленных литературных источников, в настоящее время проблеме загрязнения окружающей среды в Узбекистане вышеуказанными ксенобиотиками уделяется недостаточное

внимание. Большее значение имеют вопросы экологии пестицидов и агрохимикатов.

В этой связи, нами проведены экспериментальные исследования по токсикологической оценке органического ускорителя серной вулканизации каучуков - 2-меркаптобензотиазола (2-МБТ).

Объектами исследования служили лабораторные животные (крысы, кролики) и каракульские бараны-валушки, подвергнутые однократному оральному воздействию 2-МБТ, а также их кровь, сыворотка, органы и ткани.

Предмет исследования – основные параметры токсикометрии 2-МБТ для крыс, кроликов и баранов; некоторые особенности токсикодинамики при отравлении этим ксенобиотиком.

При проведении экспериментов использовали: токсикологические, клинко-гематологические, иммунологические и патологоанатомические методы исследований. Полученные материалы опытов были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение.

Установлено, что 2-меркаптобензотиазол (каптакс) отличается следующими параметрами токсикометрии при однократном оральном введении внутрь: среднесмертельная дозировка (LD_{50}) для белых крыс составляет 2267 (1607ч3727) и кроликов -2500 (1839 ч3161) мг/кг.

Следовательно, в соответствии с известной классификацией опасности и токсичности химических веществ [3], 2-меркаптобензотиазол относится к категории малотоксичных соединений. Слабая летучесть и плохая растворимость ксенобиотика в воде снижает реальную опасность возникновения острых отравлений среди животных в условиях производства.

Наши результаты хорошо согласуются с данными других авторов, изучавших токсические свойства этого ингредиента резин и латексов [4, 3, 2].

Опыты по изучению возможного антигельминтного действия и степени токсичности 2-меркаптобензотиазола для каракульских овец показали, что препарат не снижает уровня содержания яиц и личинок нематодир, маршаллагий, стронгилят, диктиокаул, мониезий и дикроцелий в организме животных.

При этом дозировка каптакса на уровне 1000,0 мг/гол при однократной даче внутрь каракульским баранам оказалась недействующей (по общетоксическому эффекту), 3000,0 – пороговой и 8000,0 мг/гол – токсической.

Установлено, что клиническая картина острой интоксикации у белых крыс и кроликов проявлялась однотипно и характеризовалась возбуждением с последующим угнетением, потерей аппетита, нарушением координации движений, судорожными явлениями. Гибель животных наступала в первые 24-72 часа после воздействия массированных доз ксенобиотика.

Клиническая симптоматика отравления каракульских баранов 2-меркаптобензотиазолом в дозе 8000,0 мг/гол отличалась угнетением общего состояния и значительным изъязвлением слизистых оболочек носовой и ротовой полостей. Однако, летальных исходов среди них не было.

Видимое клиническое выздоровление подопытных крыс, кроликов и баранов, перенесших острое отравление 2-МБТ, происходило на 5-7 сутки после применения его токсических дозировок.

Основными патологоанатомическими изменениями у животных, павших в результате острого отравления 2-Меркаптобензотиазолом, были выраженные гемодинамические расстройства во внутренних органах и катаральное воспаление слизистой желудка и тонкого отдела кишечника.

Другие авторы в своих исследованиях также наблюдали аналогичную клиническую картину и патологоанатомические нарушения, при острой интоксикации лабораторных животных (мышей, крыс, кроликов) каптаксом [2,4].

В крови отравленных 2-меркаптобензотиазолом кроликов снижались на 29% количество лейкоцитов и на 38% содержание гемоглобина. Происходило статистически значимое уменьшение на 7-15% ($P<0,05$) уровня общего и восстановленного глутатиона с одновременным увеличением почти в 4 раза ($P<0,05$) процента метгемоглобина. Активность фермента ацетилхолинэстеразы угнеталась на 15%.

Изменения в морфологии крови подопытных баранов носили аналогичный характер, но были менее выраженными. Активность ферментов ацетилхолинэстеразы и аспартатаминотрансферазы повышалась почти в 1,4 раза, соответственно.

Более значимыми были нарушения со стороны ряда иммунологических показателей подопытных кроликов и каракульских баранов. Так, у первых они отличались снижением на 36% ($P<0,05$) абсолютного содержания Т-лимфоцитов и в 2 раза ($P<0,05$) фагоцитарной активности нейтрофилов. Уровень сывороточного белка уменьшался на 14% и альбуминов – на 22%. Наблюдали снижение альфа-глобулинов и незначительное возрастание бета-глобулинов.

У подопытных баранов снижались на 35% ($P<0,05$) относительное и на 67% ($P<0,05$) абсолютное число Т-клеток. Процент формазанпозитивных нейтрофилов падает до 54% ($P<0,05$) своего исходного уровня. Изменения со стороны иммунокомпетентных клеток в периферической крови этих животных происходили на фоне увеличения на 16% общего белка сыворотки и в 2,7 раза фракции бета-глобулинов. Уровень альбуминов снижался на 48%.

Таким образом, в токсикодинамике отравления животных 2-меркаптобензотиазолом имеют место нейротропное действие, изменения со стороны ряда показателей крови и сыворотки, отражающие нарушение их биохимического и иммунологического гомеостаза. Следует отметить

однотипность выявленных изменений и их тесную корреляцию с величиной дозы ксенобиотика, поступившей в организм. Характерно подчеркнуть также большую выраженность нарушений со стороны иммунной системы кроликов и баранов, под влиянием изучаемого препарата, что свидетельствует о возможности развития нежелательных эффектов последствия.

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF ORGANIC ACCELERATOR OF SULFUR VULCANIZATION OF RUBBERS - 2-MERCAPTOBENZOTHAZOLE

S. N. Farmonov

Samarkand Institute of veterinary medicine

SUMMARY

It is established that 2-mercaptobenzothiazol (captax) has the following parameters toxic metric after a single oral administration inside: the LD50 for white rats is 2267 (1607÷3727) and rabbits -2500 (1839 ÷3161) mg/kg. For Karakul sheep toxic dose – 8000,0 mg/goal.

In toxic dynamic toxicity to animals, 2-mercaptobenzothiazole have the neurotropic action and change, widely studied about the violation of the biochemical and immunological homeostasis.

КАУЧУКНИНГ ОЛТИНГУГУРТ ВУЛКАНИЗАЦИЯСИНИ ОРГАНИК АКСЕЛЕРАТОРИ – 2-МЕРКАПТОБЕНЗОТИАЗОЛНИ ТОКСИКОЛОГИК БАХОЛАШ

С.Н.Фармонов

Самарқанд ветеринария медицинаси институти

АННОТАЦИЯ

2-меркаптобензотиазол (каптакс) бир марта оғиз орқали юбориш орқали токсикометрия параметрларига эга эканлиги аниқланди: оқ каламушлар учун ЛД50 2267 (1670÷3727) мг/кг ни ва қуёнлар учун -2500 (1839 ÷3161) мг/кг ни ташкил қилади.

Токсикодинамикада 2-меркаптобензотиазол билан захарланиши биохимик ва иммунологик гомеостаз бузилишини кўрсатувчи нейротропик таъсир ва ўзгаришларга олиб келиши мумкин.

Литература

1. Закиева Э. З. Экологическая оценка и способы снижения эмиссии ускорителей серной вулканизации каучуков в производстве резиновых изделий: Дис. ... канд.хим.наук – Казань, 2011-142 с.

2. Истамов Х.И. Экологические аспекты биологического действия ксенобиотиков.-Пермь,1994.-206 с.

3. Шефтель В.О. Полимерные материалы (токсические свойства). Справочник. -Л.: Химия, 1982.-232 с.

4. Шумская Н. И. Токсикология ингредиентов резиновых смесей / Н. И. Шумская, К. П. Стасенкова. М.: ЦНИИТ Энефтехим, 1970. - 60 с.

УДК: 615.272.3: 615.244

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПРИ ЛЕЧЕБНОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛЕСБОХОЛА У КРЫС С ОСТРЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

**Хакимов Зиёвиддин Зайнуддинович, Рахманов Алишер Худайбердиевич,
Кувондиков Дониёр Ачилбайович, Кодиров Ислон Рамазон угли
dkuvondikov@mail.ru**

Межвузовская научно-исследовательская лаборатория Ташкентской
медицинской академии

Резюме. У крыс с острым токсическим гепатитом отмечается усиление степени алиментарной гипергликемии (нагрузка глюкозой 3,0 г/кг), которое сохраняется в течение последующих шести дней. Экспериментальная терапия Лесбохолом оказывает существенное положительное влияние на течение алиментарной гипергликемии проявляющийся в снижении, не только степени, но и его продолжительности. Возможный механизм корректирующего влияния Лесбохола на течение алиментарной гипергликемии обусловлен восстановлением функциональной активности гепатоцитов. Лесбохол может быть рекомендован в качестве патогенетического средства лечения гипергликемии наблюдающихся при патологии гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: острый токсический гепатит, алиментарная гипергликемия, Лесбохол.

Разработка способов и средств устранения состояния гипергликемии является одним из приоритетных направлений современной медицины, в связи с широким распространением не только различных типов сахарного диабета, но и заболеваний обмена веществ, в том числе метаболического синдрома и другие. В патогенезе указанных патологий, как отмечают многие исследователи, лежит не только гипофункция β клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, но и повышение толерантности глюкозы, ускорения распада, инсулина, нарушения функции инсулиновых рецепторов и многие другие [2, 9]. Учитывая важную роль печени в углеводном обмене, логично полагать, что угнетение гликогенообразовательной функции гепатоцитов, особенно, при их токсических и вирусных поражениях может быть одним из центральных звеньев патогенеза гипергликемии, поскольку характерной особенностью гепатоцитов является их способность запасать и утилизировать гликоген, как

основной энергетический метаболит печени [5] Ранее нами было показано, что при патологических состояниях различной этиологии указанная функция печени существенно угнетается, более того она сопровождается нарушением ресинтеза глюкозы из молочной кислоты, последняя, как правило, приводит к развитию метаболического ацидоза [10, 11]. Данное обстоятельство указывает на создание и внедрение препаратов усиливающих гликогенообразовательную функцию печени.

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности Лесбохола в регуляции алиментарной гипергликемии при остром токсическом гепатите. Выбор последнего обусловлено тем, что именно патологии гепатобилиарной системы обуславливают уменьшение в них содержания гликогена и развития метаболического ацидоза [10, 11].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 52 половозрелых крысах самцах полученных из виварии Управления санитарно-эпидемиологического надзора Главного медицинского управления при Администрации Президента Республики Узбекистан. Перед началом опыта все лабораторные животные были тщательно осмотрены, взвешены, учтены их возраст, пол, а также двигательная активность. Все лабораторные животные участвующие в эксперименте до начала опыта имели здоровый вид и были активны. Во время проведения экспериментальных исследований, лабораторные животные находились в виварий при температуре 20-25°C, влажности не менее 50%, в хорошо проветриваемом помещении и световом режиме день/ночь, в стандартных пластмассовых клетках по 6 особей в каждой, при стандартном рационе питания, суточный потребность составлена в соответствии с возрастом животных. Экспериментальные исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», а также правил, принятых на Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных исследований или в иных научных целях (ETS № 123 Страсбург, 18.03.1986 г.). Каждая экспериментальная группа состояла из 6-7 животных. Модель острого токсического гепатита (ОТГ) воспроизводили путем подкожного введения 50% масляного раствора тетрахлометана в дозе 1,25 мл/кг в течение четырех дней [6]. Контрольным животным в аналогичном объеме вводили оливковое масло. Через 24 часа после последнего введения гепатотоксина одна группа животных получали Лесбохол в дозе 50 мг/кг, а нелеченая группа крыс получала в аналогичном объеме дистиллированную воду. Исследованный препарат вводили внутрижелудочно с помощью зонда с металлической оливой в течение трех и шести дней один раз в сутки.

Существенным показателями выраженности гипогликемического действия препарата, проявляющий свой эффект на животных, является их

способность проявлять свою активность в данном состоянии при патологически нарушенном углеводном обмене, когда исходный уровень сахара в крови находится на достаточно высоком уровне. У всех животных определяли содержание сахара крови до воспроизведения модели патологии печени, затем после воспроизведения острого токсического гепатита (через сутки после прекращения введения гепатотоксина), а также через три и шесть дней лечения. Алиментарную гипергликемию создавали путем внутрижелудочного введения раствора глюкозы на тощак в дозе 3000 мг/кг. Содержания глюкозы в крови определяли до и через 15, 30, 60 и 120 минут после нагрузки глюкозой, с помощью набора Glucose (CYPRESS Diagnostics, Бельгия).

Полученные результаты исследования статистически обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали критерии Стьюдента. За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, у здоровых крыс отмечается развитие отчетливой гипергликемии, при нагрузке их глюкозой в дозе 3,0 г/кг, и особенно, 4,0 г/кг. Так, по сравнению с исходным уровнем через 15 минут после нагрузки концентрация глюкозы возрастает на 32,0 - 40,0%, которое в последующем ослабевает и даже к концу первого часа исследования сохраняется на статистически значимом уровне (17,2 - 22,0%). В отличие от этого степень гипергликемии при остром токсическом гепатите после нагрузки глюкозой была более высокой, особенно через 30 и 60 минут (на 37,0 и 33,3% соответственно) которая сохранялась даже к концу второго часа эксперимента (25,7%). Следовательно, при остром токсическом гепатите степень и продолжительность алиментарной гипергликемии существенно возрастает, что вероятно обусловлено угнетением гликогенообразовательной функции гепатоцитов, ибо основной путь снижения уровня глюкозы в крови является превращения его в гликоген [4]. Такой вывод подтверждается и результатами второй и третьей серии экспериментов, в которых было изучено течение алиментарной гипергликемии у животных на четвёртые и седьмые сутки воспроизведения острого токсического гепатита. Как видно из данных таблицы №1 степень гипергликемии и его продолжительность была более чем в 2-3 раза больше, чем у крыс предыдущей серии экспериментов. Характерно, что степень гипергликемии на высоком уровне сохраняется даже после двух часов, тогда как, у здоровых на этом же сроке наблюдения она полностью снижается до исходного уровня. Приведенный материал указывает, что функциональное состояние гепатоцитов в какой - то степени восстанавливаются самостоятельно, но исходного уровня они, вероятно,

достигнут через большой промежуток времени. В отличие от этого у животных леченных Лесбохолом степень гипергликемии после нагрузки глюкозой была меньшей почти в два раза по сравнению с нелеченой группой. Так, если у животных с острым токсическим гепатитом уровень глюкозы через 15 минут после нагрузки глюкозой, возрастает на 72,0%, то у леченных в течение трех дней, она составляло 37,6%, а после шести дневного лечения - на 34,4%. Примечательно, что к концу второго часа эксперимента у не леченных животных степень гипергликемии сохранялась на высоком уровне (70,0-38,0%), тогда как у леченных она статистически значимо не отличалась от исходного уровня. Видно, что лечение Лесбохолом обуславливает развитие алиментарной гипергликемии существенно не отличающейся от здоровых крыс. Механизм отмеченного эффекта Лесбохола, вероятно связана, с восстановлением функциональной

Таблица 1

Изучение влияние Лесбохола на содержание глюкозы крови при алиментарной гипергликемии у крыс с острым токсическим гепатитом

Группы	Содержание глюкозы крови в мг/дл				
	Исходный	Через 15 мин	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 120 мин
Здоровые	6,27±0,25	8,76±0,16*	7,94±0,15*	7,41±0,29*	6,47±0,16
ОТГ через 1 сутки	4,75±0,16	5,71±0,29*	6,54±0,32*	6,33±0,41*	5,97±0,37*
Здоровые	6,67±0,25	8,90±0,35*	8,01±0,32*	7,83±0,31*	6,59±0,21
ОТГ через 3 сутки	4,85±0,17	8,35±0,11*	8,65±0,16*	8,53±0,16*	8,22±0,37*
ОТГ+лесбохол 3 дня	5,87±0,20	8,08±0,37*	7,71±0,22*	7,07±0,34*	6,60±0,31
Здоровые	6,81±0,45	9,01±0,44*	8,77±0,24*	8,31±0,29*	7,17±0,49
ОТГ через 6 сутки	5,73±0,17	8,75±0,22*	8,57±0,18*	8,23±0,27*	7,88±0,33*
ОТГ+лесбохол 6 дней	6,87±0,41	9,03±0,35*	8,63±0,31*	8,15±0,33*	7,92±0,41

Примечание: знаком * помечены значения, достоверно отличающиеся от значений исходных.

активности гепатоцитов, поскольку данный препарат увеличивает содержание гликогена в печени в результате подавления свободно-радикальных процессов липидов и восстановления активности мембраносвязанных ферментов. Такое предположение исходить из результатов проведенных нами ранее исследований [6], а также данными

литературы, о том, что Лесбохол содержит вещества обладающий выраженной антиоксидантной активностью [3, 8].

Результаты проведенных экспериментов отчетливо показывают, что при остром токсическом гепатите уровень глюкозы на тощак отчетливо снижается. Как видно из данных таблиц через один сутки после воспроизведения острого токсического гепатита уровень глюкозы по сравнению со здоровыми животными на тощак была низким на 24,0%, а через три и шесть суток соответственно на 27,0 и 16,0%. Такие изменения обусловлены в основном угнетением запасов гликогена в печени [1, 10], а также подавлением процессов ресинтеза глюкозы и глюконеогенеза. Именно данный факт является научным обоснованием столь широкого применения глюкозы с лечебной целью при патологии печени токсической и вирусной этиологии. Примечательно, что у леченных Лесбохолом животных степень гипогликемии (натощак) была существенно низким уже через три суток от начала лечения и достигало уровня здоровых после шести дневного лечения, т.е. под влиянием Лесбохола возрастает процесс регуляции уровня глюкозы более чем на 20,0%, что несомненно оказывает положительное влияние на течение острого токсического гепатита. Известно важнейшая роль печени в обеспечении глюкозой - важного и основного энергетического резерва при экстремальных состояний всех жизненно важных органов [1,10].

Таким образом, результаты настоящей работы указывают на существенные нарушения течения алиментарной гипергликемии при остром токсическом гепатите и достаточную эффективность Лесбохола в его устранении. Учитывая, что Лесбохол является нетоксичным соединением, не обладает отрицательным влиянием на функцию жизненно важных органов даже при его длительном применении [7], может быть рекомендован в качестве препарата применяемого в комплексном лечении патологии в патогенезе которых центральная роль отводится нарушениям углеводного обмена в результате усиления интенсивности деградации биологических мембран свободно-радикальными процессами.

ВЫВОДЫ

1. При остром токсическом гепатите наблюдается развитие отчетливой гипогликемии, а также увеличение степени, и продолжительности алиментарной гипергликемии.
2. Лечебное применение Лесбохола оказывает существенное положительное влияние на течение алиментарной гипергликемии проявляющийся в снижении, не только степени, но и его продолжительности.
3. Вероятный механизм корригирующего влияния Лесбохола на течение алиментарной гипергликемии связан с восстановлением функциональной активности гепатоцитов.

4. Лесбохол может быть рекомендован в качестве патогенетического средства лечения гипергликемии наблюдающихся при патологии гепатобилиарной системы.

ЎТКИР ТОКСИК ГЕПАТИТЛИ КАЛАМУШЛАРДА АЛИМЕНТАР ГИПЕРГЛИКЕМИЯНИНГ КЕЧИШИГА ЛЕСБОХОЛ БИЛАН ДАВОЛАШНИ ТАЪСИРИ

Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Кувондиқов Д.А., Кодиров И.Р.
Тошкент Тиббиёт Академияси Олий Таълим Муассасалариаро илмий
тадқиқод лабораторияси

Ўткир токсик гепатитли каламушларда алиментар гипергликемия даражасини юқори ва у давомли бўлиши кузатилган. Лесбохол билан даволаш алиментар гипергликемиянинг кечишига ижобий таъсир кўрсатган ва у нафақат гипергликемия даражасини балки унинг давомийлигини қисқартиришида намаён бўлган. Лесбохолнинг кўрсатган таъсир механизми гепатоцитларнинг функционал фаоллигини тикланиши билан боғлиқ эканлиги тахмин қилинган. Лесбохол гепато-билиар тизим хасталикларида гипергликемияни даволашда патогенетик восита сифатида тавсия этилиши мумкин.

Калит сузлар: ўткир токсик гепатит, алиментар гипергликемия, Лесбохол.

PECULIARITIES OF COURSE OF ALIMENTARY HYPERGLYCEMIA AT THE THERAPEUTIC ADMINISTRATION OF LESBOKHOL IN RATS WITH ACUTE TOXIC HEPATITIS

Khakimov Z.Z., Rakhmanov A.Kh., Kuvondikov D.A., Kodirov I.R.
Interuniversity Research Laboratory of Tashkent Medical Academy

There was an increase of the level of alimentary hyperglycemia (glucose load 3.0 g/kg), which persists for the next six days. Experimental therapy with Lesbokhol had a significant positive effect on the course of alimentary hyperglycemia, which was expressed not only a decrease of the level, but also in its duration. A possible mechanism of the correcting effect of Lesbokhol on the course of alimentary hyperglycemia is due to the restoration of the functional activity of hepatocytes. Lesbokhol can be recommended as a pathogenetic medicine for the treatment of hyperglycemia observing in the pathology of the hepatobiliary system.

Key words: acute toxic hepatitis, alimentary hyperglycemia, Lesbokhol.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акрамова Я.З., Мустанов Т.Б., Пайзиева Л.А. Состояние гликогенообразующей и обезвреживающей функции печени при патологических состояниях// Медицинский журнал Узбекистана.- 2015.-№4.-С.114-118.
2. Дедов И.И. Клинические рекомендации "Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом"(7-й выпуск)//И.И.Дедов, М.В.Шестакова и др.//сахарный диабет. -2015. -№18(1S.). - С.1-112.
3. Зверев Я.Ф. Флаванойды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2017. -Том.15, №4. -С.5-13.
4. Каримова Л.В., Азизова С.С., Абдусаматов А.А., Зияева Ш.Т. Токсик гепатитда дармонал ва фитин бирикмаларининг жигардаги гликоген ва сут кислотаси микдори таъсири//Ўзбекистон тиббиёт журнали. -2010. -№2. - б.92-94.
5. Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Качественные и количественные показатели содержания гликогена в печени крыс в динамике развития токсического цирроза//Журнал Гродненского государственного медицинского университета. -2015. -№1. -С.31-35.
6. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х. Влияние лесбохола на содержание гликогена в печени при её остром токсическом поражении//Инфекция, Иммуитет и Фармакология. -2017. -№1. - С.129-134.
7. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Рахманов А.Х., Гильдиева М.С. Доклиническое токсикологическое исследование «Лесбохол» - смеси сухих экстрактов из местной флоры// Фармацевтический Вестник Узбекистана.-2017.-№2. - С.74-81.
8. Мавланов Ш.Р., Хакимов З.З., Ходжиматов О.К. Жечегонное средства, патент на изобретение, 2017 № IAP 05334.
9. Рудой А.С., Черныш О.В., Пашкевия П.П. Ранняя диагностика и профилактика сахарного диабета типа 2 //Журнал"Военная медицина".- 2016.-№1.-С.4-12.
10. Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н. Способ нивелирования стресс - индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях//Медицина неотложных состояний.-2013.- №1(48).- С.103-114.
11. Челноков С.Б., Пудина Н.А. Уровень лактата крови у новорожденных, рожденных в асфиксии//Вестник интенсивной терапии. -2001. -№4.- С.23-25.

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНТИГЕН СВЯЗЫВАЮЩИХ
ЛИМФОЦИТОВ У ЛИЦ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА
ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА**

**Хамидова Гулозод Махсудовна, Каюмов Улугбек Каримович,
Максудова Лайло Масхутовна, Ташпулатова Гузал Алиевна**
gulozod@gmail.com

Ташкентский институт усовершенствование врачей

Актуальность

В последние годы проблемы влияния электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ) на организм человека обсуждаются учеными различных специальностей, в частности на ежегодных международных конференциях и симпозиумах, проводимых European Bioelectromagnetic Association (EBA) и Bioelectromagnetic Society (BEMS). Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований по изучению биологического действия ЭМИ РЧ на организм человека и животных однозначно ответить на вопросы о степени и характере этого воздействия пока нельзя. [5]

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на отрицательное влияние электромагнитное излучения на иммунологическую реактивность организма. Результаты исследований различных ученых дают основание считать, что при воздействии ЭМИ нарушаются процессы иммуногенеза, чаще в сторону их угнетения [2, 3, 4]. В связи с вышеизложенным нами также предпринята попытка изучения иммунологической реактивности и состояния сердечнососудистой системы человека при длительном профессиональном воздействии электромагнитного излучения радиочастотного диапазона (ЭМИРЧ).

Целью данного исследования явилось изучение уровня антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к тканевым антигенам (ТАГ) перикарда, эндокарда, миокарда, как прогностического критерия степени и глубины поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц, профессионального риска воздействия (ЭМИРЧ) с учетом стажа работы на радиотелевизионной станции (РТС).

Материал и методы.

Всего обследовано 119 лиц в возрасте от 18 до 65 лет. В зависимости от длительности воздействия ЭМИРЧ обследуемые были распределены на 6 основных групп:

I группа (15 человек) работала в условиях систематического длительного (до 6 час в день) воздействия ЭМИ РЧ до 5 лет.

II группа (17 человек) – стаж работы 6-10 лет
III группа (25 человек) – стаж работы 11-15 лет
IV группа (24 человек) – стаж работы 16 - 20 лет
V группа (18 человек) – стаж работы 21- 25 лет

В VI группе лиц (10 человек) стаж работы составлял более 25 лет.

Контролем служили результаты анализа 22 здоровых добровольцев аналогичного возраста, не связанных с непосредственным воздействием ЭМИРЧ (инженеры, административные работники, бухгалтеры, уборщики и т.п.).

Наблюдаемые лица имели высшее или среднее техническое образование и занимали различные должности (инженеры, электромонтеры, электромеханики и антенно-мачтовики), которые находились в одинаковых производственных условиях. Плотность потока энергии (ППЭ) на местах пуско-наладочных работ составляла 24 мкВт/см^2 (норма – $16,7 \text{ мкВт/см}^2$), что превышает норму предельно допустимого уровня ППЭ на 43,71 %. При этом диапазон электромагнитного излучения составлял 650-800 МГц.

Трудовой график наблюдаемых лиц был сменным с продолжительностью рабочего времени 12 часов в день.

Всем больным при первичном обращении вместе с общеклиническими анализами были проведены иммунологические исследования, включающие определения степени полиорганных поражений определяли уровень антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ) к тканевым антигенам (ТА) перикарда, эндокарда, миокарда [1].

Определение антигенсвязывающих лимфоцитов проводили по методу Гариб Ф.Ю и соав., 1995 с использованием специфических тканевых антигенов различных органов[1].

Полученные результаты и их обсуждение.

Сравнительный анализ полученных данных определения уровня АСЛ к ТАГ перикарда в 1 группе обследуемых лиц, где стаж работы составил до 5 лет, показывает увеличение его в 5,19 раз относительно контрольных значений ($4,93 \pm 0,42$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$), во 2 группе - в 7,24 раз ($6,88 \pm 0,44$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$), в 3 группе - в 7,33 раза ($6,96 \pm 0,49$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$), в 4 группе – 7,89 раз ($7,50 \pm 0,48$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$), в 5 группе – в 8,54 ($8,11 \pm 0,30$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$) и в 6 группе, где стаж работы составляет свыше 25 лет показатели АСЛ, специфически сенсibilизированные к ТАГ перикарда, превышают контрольные значения в 9,32 раза ($8,85 \pm 0,44$ и $0,95 \pm 0,26\%$, соответственно, $P < 0,05$) (Табл.1).

Таблица 1

Динамика антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам перикарда и эндокарда в зависимости от длительности воздействия электромагнитного излучения

	АСЛ к ТАГ перикарда (%)	P1	P2	P3	P4	АСЛ к ТАГ эндокарда (%)	P1	P2	P3	P4
контроль n=22	0,95±0,26					1,09±0,25				
1 группа n=15	4,93±0,42*					5,40±0,46*				
2 группа n=17	6,88±0,44*	<0,05				6,53±0,42*	>0,05			
3 группа n=25	6,96±0,49*	<0,05	>0,05			6,88±0,49*	<0,05	>0,05		
4 группа n=24	7,50±0,48*	<0,05	>0,05	>0,05		9,25±0,40*	<0,05	<0,05	<0,05	
5 группа n=18	8,11±0,30*	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	9,83±0,34*	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
6 группа n=20	8,85±0,44*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	11,55±0,53*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: * - достоверность относительно контрольной группы; P1 – достоверность относительно 1 группы; P2 – достоверность относительно 2 группы; P3 – достоверность относительно 3 группы; P4 – достоверность относительно 4 группы

Увеличиваясь пропорционально стажу работы на РТС уровень АСЛ к ТАГ перикарда во 2 группе ($6,88 \pm 0,44\%$), достоверно отличаясь от значений в контроле ($0,95 \pm 0,26\%$), достоверно отличается и от значений в 1 группе ($4,93 \pm 0,42\%$), значения АСЛ к ТАГ перикарда продолжают повышаться в 4 ($7,50 \pm 0,48\%$) и 5 ($8,11 \pm 0,30\%$) группе и, в свою очередь, достоверно отличаются от значений 1, 2 и 3 групп. Уровень данного показателя в 6 группе ($8,85 \pm 0,44\%$) значительно превышает также значения и 4 группы, что убедительно и однозначно дает основание предполагать, что с увеличением длительности работы на РТС, патологические изменения в перикарде принимают довольно глубокий характер (Табл. 1).

Динамика показателей АСЛ к ТАГ эндокарда, миокарда и сосудистых стенок имела такую же зависимость от длительности воздействия ЭМИРЧ, как и значения АСЛ к ТАГ перикарда. Уровень АСЛ, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам эндокарда, миокарда и сосудистых стенок у всех обследованных групп лиц был достоверно выше контрольных значений. Но, если в группе со стажем работы до 5 лет АСЛ к ТАГ эндокарда ($5,40 \pm 0,46\%$) в 5 раз превышали значения в норме, то в 4 ($9,25 \pm 0,40\%$), 5 ($9,83 \pm 0,34\%$) и 6 ($11,55 \pm 0,53\%$) группах они соответственно были выше уже в 8,49; 9,02 и 10,60 раз (Табл. 1).

Сравнительный анализ кратности повышения АСЛ к ТАГ миокарда и соответствующих значений АСЛ к ТАГ перикарда, эндокарда, показал, что в 1 группе пациентов (стаж работы до 5 лет) имеет наименьшее значение – в 3,07 раз относительно контроля, тогда как перикарда – 5,19 раз, эндокарда – 4,95. С увеличением длительности работы на РТС также наблюдается повышение показателей АСЛ к ТАГ миокарда, но кратность повышения все же ниже, чем соответствующие значения АСЛ к ТАГ других органов (перикарда, эндокарда,). Так, во 2 группе – в 4,9 ($7,24$; $5,99$; $5,2$; $5,15$ раз, соответственно), в 3 группе – в 5,4 раз ($7,33$; $6,31$; $5,8$ и $5,73$ раза, соответственно), в 4 группе – 7,5 ($7,90$; $8,48$; $6,88$ и $6,98$, соответственно), в 5 группе – 7,6 раз ($8,54$; $9,01$; $7,58$ и $7,74$ раз, соответственно) и в 6 группе, где стаж работы более 25 лет – в 8,2 раза ($9,32$; $10,60$; $8,18$ и $7,90$ раз, соответственно).

Таким образом, проведенные исследования и полученные результаты определения значений антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам сердца и сосудов, непосредственно отражающих уровень патологического процесса в органах, показывает степень пораженности в результате воздействия электромагнитного излучения различной интенсивности в зависимости от длительности работы на РТС. Достоверные различия в показателях, которые наблюдаются уже в 1 группе пациентов, где стаж работы составляет менее 5 лет, указывают на имеющиеся значительные изменения в органах, возможно функционального характера, так как жалобы пациентов и объективные данные обследования имеют преходящий характер, подтверждением чего

является также колебания АСЛ к ТАГ перикарда, эндокарда, миокарда, внутри группы. Так, верхние значения АСЛ в 1 группе к ТАГ перикарда составляет у 2 лиц – 8%, минимальное – у 3-х – 3%; к ТАГ миокарда – максимальное – у 1 пациента – 6% и минимальное – в пределах нормы – у 6 лиц; эндокарда – соответственно – у 1 – 9% и у 2-х – 3%.

Полученные результаты динамики АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ тканей сердца, являются отражением неблагоприятного воздействия ЭМИРЧ на организм человека. С увеличением длительности этого воздействия, выявленные нарушения принимают более глубокий и необратимый характер. Следует учитывать этот факт и проводить регулярные профилактические осмотры с использованием в качестве диагностического и прогностического критерия определение уровня АСЛ к ТАГ органов и тканей, для раннего выявления очагов полиорганного поражения и оптимизации подходов к терапии и профилактике этих поражений.

Резюме: Прогностическая значимость антиген связывающих лимфоцитов у лиц профессионального риска воздействия электромагнитного излучения радиочастотного диапазона

Г.М. Хамидова, У.К. Каюмов, Л.М. Максудова, Г.А. Ташпулатова

Ташкентский институт усовершенствование врачей

Были обследованы 119 лиц в возрасте от 18 до 65 лет профессионально связанные с воздействием электромагнитным излучением радиочастотного диапазона (ЭМИРЧ) и различным стажем работы.

Все обследуемые были распределены на 6 основных групп в зависимости от стажа работы, в условиях систематического длительного (до 6 час в день) воздействия ЭМИ РЧ на радиотелевизионных станциях (РТС) республики Узбекистан.

Установлено, динамика иммунного статуса и антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам сердца и сосудов являются отражением неблагоприятного воздействия электромагнитного излучения на организм человека, которое с увеличением длительности этого воздействия принимает более глубокий и необратимый характер, что согласуется с данными других авторов.

Ключевые слова: иммунитет, антиген связывающий лимфоцит, сердце, электромагнитное излучения.

РЕЗЮМЕ

Антиген боғловчи лимфоцитларнинг радиочастотали электромагнит нурланиш таъсири билан касбий хатар бўлган шахсларда прогностик ахамияти.

Г.М. Хамидова, У.К. Каюмов, Л.М. Максудова, Г.А. Ташпулатова

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

119 та 18 ёшдан 65 ёшгача РЧЭМН билан касбий боғлиқ бўлган ва турли хил иш стаждаги шахслар текширишдан ўтказилди. Ўзбекистон республикасидаги радио телевизион станциясидаги ишловчи шахслар иш стажига боғлиқ ҳолда ва тизимли узок давом этувчи (кунига 6 соат) РЧ ЭМН нинг таъсирида ишловчи шахслар 6 та асосий гуруҳларга бўлинди.

Юрак қон томирларини тўқима антигенларига ўзига хос сезувчан антиген боғловчи лимфоцитлар ва иммун статусини динамикаси инсон организмига электромагнит нурланишни нозуя таъсири килишини акс эттириши аникланди, бу нурланиш узок вақт таъсир килишини ортиб бориши анча чуқур қайтмас узгаришларга олиб келади, бу эса бошқа муаллифларнинг маълумотларига келишилган ҳолда.

Калит сўзлар: иммунитет, антиген боғловчи лимфоцит, юрак, электромагнит нурланиш.

SUMMARY

The prognostic significance of antigen binding lymphocytes in individuals at occupational risk of exposure to electromagnetic radiation in the radiofrequency range.

G.M. Khamidova, U.K. Kayumov, L.M. Maksudova, G.A. Tashpulatova
Tashkent institute of postgraduate medical education

There were surveyed 119 people aged 18 to 65 years professionally associated with exposure to radiofrequency electromagnetic radiation (RF EMR), and various work experience. All respondents were divided into six main groups, depending on the length of service, in terms of systematic long-term (up to 6:00 per day) RF EMR exposure to radio and television stations (RTS) of the Republic of Uzbekistan.

It was found that the dynamics of the immune status of lymphocytes and antigen specifically sensitized to tissue antigens of the heart a reflection of the adverse effects of electromagnetic radiation on the human body, which with increasing duration of exposure takes a deeper and irreversible manner that is consistent with the data of other authors.

Key words: immunity, lymphocyte antigen binding, heart, electromagnetic radiation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гариб Ф.Ю. Способ определения субпопуляций лимфоцитов /Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Гариб В.Ф. // Расмий ахборотнома. Т. 1995; 1: 90.
2. Capri M. In vitro exposure of human lymphocytes to 900 MHz CW and GSM modulated radiofrequency: Studies of proliferation, apoptosis and mitochondrial membrane potential. /Capri M, Scarcella E., Fumelli C. et al. // Radiation Research 2004; 162: 211–218.
3. Nasta F. Effects of GSM-modulated radiofrequency electromagnetic fields on B-cell peripheral differentiation and antibody production. /Nasta F., Prisco M.G., Pinto R. et al. // Radiat Res. 2006; 165(6): 664-670.
4. Zotti-Martelli L. Individual responsiveness to induction of micronuclei in human lymphocytes after exposure in vitro to 1800-MHz microwave radiation. /Zotti-Martelli L., Peccatori M., Maggini V. et al. // Mutation Res. – 2005; 582: 42-52.
5. Regel S.J. Pulsed radio frequency radiation affects cognitive performance and the waking electroencephalogram /Regel S.J., Gottselig JM., Schuderer J. et al.// Neuroreport – 2007; 18(8): 803-807.

УДК: 613.6:615

КОРРЕКЦИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ВВЕДЕНИЕМ НАЦИОНАЛЬНЫХ БЛЮД И КОМПЛЕКСА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПЕСТИЦИДОМ БАГИРА

**Хамракулова Мукаддасхон Аскарровна, Наврузов Эрназар Батирович,
Садиков Аскар Усманович**

*Научно исследовательский институт Санитарии, гигиены и
профессиональных заболеваний МЗ РУз (НИИ СГПЗ МЗ РУз)*

Ключевые слова: Белковый обмен, пестицид Багира, национальные блюда, сыворотка крови.

Актуальность: В настоящее время необходимо учитывать традиционные особенности питания местного населения, во многом

отличающего от характера питания других народов и сложившимися на протяжении многих веков под влиянием климатических, географических и социально – экономических условий жизни [1, 2].

Продукты, вырешенные в местном регионе преимущественно отличаются по химическому составу (белок, углеводы, липиды, витамины микроэлементы) от европейских и других регионов, а также по высокой калорийности и легко усвояемости. По направлению исследований работа экспериментально обоснованно применением национальных блюд для контингента больных с профессиональными заболеваниями [3].

Цель работы: Экспериментально определить особенности влияния национальных блюд на белковый обмен и его продуктов при хроническом отравлении пестицидом Багира.

Материалы и методы исследований. Опыты проведены на белых крысах массой 170-190 г отравленных пестицидом Багира в дозе $1/20$ ЛД₅₀ (ЛД₅₀=886 (828/940 мг/кг) и находящихся на питании национальных блюд приготовленных из местных продуктов (машовой каша - мачкичири, машовый суп - машхурда), горох – нухат (нухат шурак, мохора – нухатовый суп), местный рис (плов, шавля, мастава), манты (из мяса и тыквы) ежедневно в течении 2-х месяцев.

После окончания срока опытов крыс декапитировали и брали кровь на центрифужную пробирку. В сыворотке крови определяли содержание [4] общего белка [4], мочевины, фосфора и активность ферментов аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) [4, 5].

Проведены 2 серии опытов: 1-серия состоит из 2-х контрольных групп: 1 контроль получали национальные блюда, 2-контроль европейские блюда (приготовленных из гречки, перловки, овсянки и гороха). 2-серия - животные были разделены на 5 групп (с 3 по 7 группы) и по 9-10 крыс в каждой группе. 3-й группе многократно внутрижелудочно вводили пестицид Багира в течении 60 дней в дозе $1/20$ ЛД₅₀ (44,3 мг/кг) и получали корм из вивария.

Животные 4-ой группы отравленные пестицидом находились в условиях корма из национальных блюд состоящих из машовых продуктов (машкичири, машхурди). 5-я группа отравленных пестицидом животных получали корм из национальных блюд нохат шурак, мохора в комплексе с введением растительных препаратов, 6 группа отравленные животные получали национальные блюда, состоящих из рисовых продуктов (плов шавля, мастава). 7-я группа отравленных пестицидом животные, получали корм из национальных блюд из тыквы (манты из тыквы и мясо).

4-7 группа животных получали корм из национальных блюд и внутрижелудочно вводили комплекс лекарственных растений (плоды шиповника, корень солодки, мята, тысячелистник) в дозе 1 мл /100 г. массы тела животных. Отвар готовили из расчета 5 г из каждого сырья (размельченном виде) на 400 мл кипятке и оставляли на 2 часа в термосе [16].

После окончания срока опыта крысы декапитировали в сыворотке крови определяли содержание общего белка, мочевины, фосфора и активность АСТ, АЛТ.

Результаты и обсуждение. У животных 1-ой контрольной группы получавшие корм из блюд национальной кухни показатели общего белка в сыворотке крови составил $76,82 \pm 1,87$ г/л, мочевины $5,96 \pm 0,26$ ммоль/л уровень фосфора $1,07 \pm 0,07$ ммоль/л и активность АСТ составляло $0,49 \pm 0,03$ ммоль/л, АЛТ $0,25 \pm 0,02$ ммоль/л. 2-ая контрольная группа, применяющие корм из европейских продуктов уровень общего белка снижалось по отношению к 1-ой группе на 16,1 г/л, уровень фосфора на 1,37 ммоль/л, а концентрация мочевины повышалось на 1 ммоль/л, а также активность аспарагин и аланин трансаминаз увеличивалось на 8,2% и 20,0%. И так у 1-ой контрольной группы получившие национальные блюда несколько превосходит по биохимическим показателей крови по сравнению с 2-ой группы животных находящихся на корме европейской кухни.

На 15-30 день 1-ая контрольная группа животных получившие корм из национальной кухни содержание общего белка находился на уровне $76,82 \pm 1,87$ и $75,2 \pm 2,12$ г/л, концентрация мочевины $5,96 \pm 0,26$, $6,24 \pm 0,29$, свободного фосфора $1,07 \pm 0,02$ ммоль/л.ч.

Содержание общего белка в сыворотке кров животных 2-контрольной группы снижалось (15-30 день опыта) на 16,1 и 6,21 г/л по отношению с 1-ой контрольной группе. При этом уровень общего белка во всех группах поднялся до 85,0 – 101,2%, а концентрация неорганического фосфора превышала контроля до 108,6 – 123,7%.

3-ой группы отравленные животные пестицидом Багира в дозе 1/20 ЛД₅₀ (44,3 мг/кг) и получавшие корм вивария все исследованные биохимические показатели в сыворотке крови достоверно изменяется. При этом показатели общего белка на 15, 30 и 60 день снижалось соответственно до 75,8; 70,7 и 75,8% по отношению к контрольной 1 группе. Уровень мочевины во всех сроках исследования повышается (до 137,2; 131,1; 136,0%), а также активность АСТ и АЛТ во всех сроках опыта достоверно увеличивались. Уровень свободного фосфора на 15, 30 и 60 день снижается соответственно до 78,3; 78,5 и 78,2%. И так, отравленные животные пестицидом (3 гр) Багира отмечалось снижение общего белка, фосфора и увеличение интенсивности переаминирования аминокислот аланина; аспарагиновой кислот в сыворотке крови, которые свидетельствуют о повышенной токсического действия на организм.

Во всех опытных групп (4-7 гр), получившие национальные блюда с введением комплекса лекарственных растений определялось уменьшение биохимических показателей в сыворотке крови и приближение к показателям контрольной группы. При этом количество общего белка во всех группах и сроки повышается и составило 81-101,2%, а также увеличение содержания мочевины на 15 день. Остальные сроки снижалось до 95,7-79,6% по отношению контроля - 1.

Активность ферментов АСТ на 15-30 день эксперимента во всех группах (4-7) снижалось по отношению к 3-ой группе на 24,4-90,3, а на 60-ий день опыта активности АСТ снижалось от 108,8 до 97,4%, получившие национальные блюда с лечением комплекса растительными препаратами (табл. 1).

Активность АЛТ у этих отравленных групп животных получавшие национальные блюда с лечением комплекс растительными препаратами составило от 122,2-137%. И так, из указанных 4-7 групп отравленные животные получившие национальные блюда, а также получившие для коррекции отвар из лекарственных растений в течении 60 дней активность ферментов АСТ, АЛТ снижалось по отношению к 3 группе. Содержание общего белка в сыворотке крови отравленных 4-7 групп животных при лечения растительными препаратами приближалось к контролю-1.

Выводы: Таким образом, отравленные животные, получившие корм из блюд национальной кухни, приготовленных из местных продуктов с введением комплекса лекарственных растений выявлено положительный эффект в биохимических показателях сыворотки крови (общий белок, мочевины, АСТ, АЛТ и фосфор). При этом процент изменений исследуемых показателей крови у экспериментальных животных находящийся на национальном блюде несколько превосходит по отношению получивших блюда из европейской кухни.

Таблица 7

**Показатели белкового обмена в сыворотке крови белых крыс, вызванных интоксикацией
пестицидом Багира применяющие рацион из национального и европейское кухни
в течение 60 дней**

Серии	Группы	Статис. показа- тели	Общий белок (г/л)	Мочевина (ммоль/ч.)	АСТ (ммоль/л. ч)	АЛТ (ммоль/л. ч.)	Фосфор (ммоль/л)
1	2	3	4	5	6	7	8
15 день							
I	1. Контроль-1 + национальные блюда	Mcp±m	76,82±1,87	5,96±0,26	0,49±0,03	0,25±0,02	1,07±0,07
	2. Контроль-2 + европейские блюда	Mcp±m %	60,72±1,91** 79,04;	6,96±0,86 116,8%	0,53±0,04 108,2%	0,30±0,03 120%	0,78±0,11 72,9%
	3. Пестицид корм вивария	Mcp±m %	53,2±1,07*** 75,8%	8,18±0,06*** 137,2%	0,92±0,07*** 187,7	0,59±0,07*** 236,0%	0,73±0,04** 68,2%
II	4. Пестицид + национальные блюда	Mcp±m %	62,96±3,09* 81,9%	6,34±0,29 106,4%	0,75±0,05*** 153,0%	0,43±0,02*** 172%	0,77±0,05** 71,9%
	5. Пестицид + национальные блюда	Mcp±m %	65,34±2,09 85,0%	6,92±0,29 116,1%	0,77±0,03*** 157,1%	0,48±0,02*** 192%	0,91±0,05 85%
	6. Пестицид + национальные блюда	Mcp±m %	63,29±2,36 82,4%	6,77±0,31 113,6%	0,80±0,04 163,3%	0,47±0,03 188%	0,72±0,04 67,3%
1	7. Пестицид + национальные блюда	Mcp±m %	62,52±1,82* 81,4%	6,42±0,20 107,7%	0,75±0,04*** 153,1%	0,49±0,03*** 196%	0,73±0,05*** 68,2%
	2	3	4	5	6	7	8

30 день							
I	1. Контроль-1 + национальные блюда	Мср±m	75,2±2,12	6,24±0,29	0,35±0,02	0,27±0,02	0,93±0,11
	2. Контроль-2 + европейские блюда	Мср±m %	68,99±1,68* 91,74%	6,04±0,24 96,8%	0,42±0,02 120%	0,30±0,02 111,3%	0,97±0,06 104,3%
	3. Пестицид + корм вивария	Мср±m %	53,2±1,06*** 70,7%	8,18±0,06*** 131,1%	0,92±0,07*** 262,8%	0,59±0,07*** 218,0%	0,73±0,04 78,5%
II	4. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	69,76±1,89 92,8%	5,97±0,21 95,7%	0,38±0,02 108,6%	0,37±0,14 137,0%	1,04±0,07 111,8%
	5. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	70,27±1,93 93,4%	6,20±0,23 99,3%	0,36±0,02* 102,9%	0,33±0,02 122,2%	1,16±0,05*** 123,7%
	6. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	69,56±22,0 87,2%	5,98±0,17 95,8%	0,34±0,02 97,1%	0,34±0,02** 125,9%	1,14±0,10** 122,6%
	7. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	71,84±2,03 95,5%	5,97±0,20 95,7%	0,35±0,01 100%	0,35±0,01** 129,6%	1,10±0,07 118,3%
1	2	3	4	5	6	7	8
60 день							
I	1. Контроль-1 + национальные блюда	Мср±m	75,2±2,12	6,24±0,29	0,35±0,02	0,27±0,02	0,93±0,11
	2. Контроль-2 + европейские блюда	Мср±m %	65,64±2,88* 87,3%	5,28±0,19* 84,6%	0,60±0,04*** 172,2%	0,36±0,02** 133,3%	1,02±0,09 109,7%
	3. Пестицид + корм вивария	Мср±m %	53,2±1,07*** 75,8%	8,18±0,06*** 136,0%	0,92±0,07*** 268,8%	0,59±0,07*** 218,0%	0,73±0,04* 78,2%
II	4. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	735,57±1,97 97,8%	5,88±0,28 94,2%	0,56±0,03*** 160%	0,37±0,02** 137%	1,03±0,10 110,7%
	5. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	76,01±2,34 101,2%	5,18±0,26* 83%	0,55±0,04*** 157,1%	0,36±0,02** 133,3%	1,07±0,07 115%
	6. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	67,49±2,49* 89,7%	4,97±0,23*** 79,6%	0,59±0,04*** 168,6%	0,35±0,02* 129,6%	0,97±0,06 104,3%
	7. Пестицидом + национальные блюда	Мср±m %	74,79±2,41 99,4%	5,10±0,28* 81,7%	0,60±0,03*** 171,4%	0,36±0,02** 133,3%	1,01±0,07 108,6%

Примечание: Достоверность по отношению контрольной группы: * - P < 0,05; ** - P < 0,01; *** P - < 0,001.

РЕЗЮМЕ

При многократном отравлении белых крыс пестицидом Багира и получившие питание из корма вивария выявлены функциональные нарушения со стороны печени. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови и печени свидетельствует об изменении метаболических, белковообразовательной, антитоксических функций печени: снижение уровня общего белка свободного фосфора, повышение активности АСТ, АЛТ щелочной фосфатазы и мочевины. Животные получившие национальные блюда, и дополнительно получившие для лечения отвар из лекарственных растений в течении 60 дней показатели белкового и аминокислотного обмена приближается к контрольной группе.

ХУЛОСА

БАГИРА ПЕСТИЦИДИ БИЛАН ЗАХАРЛАНГАНДА МИЛЛИЙ ТАОМЛАР ВА ДАВОЛОВЧИ ЎСИМЛИК ПРЕПАРАТЛАРИ ЖАМЛАНМАСИ ЮБОРИШ ОРҚАЛИ ОҚСИЛ АЛМАШИНУВЛАРИНИ ЯХШИЛАШ

М.А. Хамракулова, Э.Б. Наврузов, А.У. Садиков

**ЎзР ССВ Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий
тадқиқот институти**

Калит сўзлар: Оқсил алмашинуви, Багира пестициди, миллий таомлар, қон зардоби.

Кўп маротаба Багира пестициди билан захарланган ва вивария овқатлари билан озиқлантирилган оқ каламушлар жигарида функционал бузилишлар аниқланди. Қон зардобиди ва жигарда биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариши жигарнинг метаболик, оқсил ҳосил қилиш, антитоксик фаолиятидаги ўзгаришлардан далолат беради: умумий оқсил, эркин фосфор миқдори камаяди, ишқорий фосфатаза, мочевина, АСТ, АЛТ фаоллиги ортади. 60 кун давомида миллий таомлар ва даволаш учун қўшимча даволовчи ўсимликлардан тайёрланган дамлама қабул қилган

хайвонлар қонидаги оқсил ва аминокислота алмашинувлари кўрсаткичлари назоратдаги гуруҳ кўрсаткичларига яқинлашади.

SUMMARY

CORRECTION OF PROTEIN METABOLISM BY THE INTRODUCTION OF NATIONAL DISHES AND THE COMPLEX OF MEDICINAL HERBAL PREPARATIONS WITH BAGHEERA PESTICIDE POISONING

Khamrakulova, MA, Navruzov, EB, Sadikov, A.U.

**Scientific-research Institute of sanitary, hygiene and occupational
diseases Ministry of health**

Key words: Protein metabolism, Bagheera pesticide, national dishes, blood serum.

With repeated poisoning of white rats with the Bagheera pesticide and those who received food from the vivarium feed, functional impairments of the liver were detected. Changes in biochemical parameters in blood serum and liver indicate a change in the metabolic, protein-forming, antitoxic functions of the liver: a decrease in the level of total protein of free phosphorus, an increase in the activity of AST, ALT alkaline phosphatase and urea. Animals received national dishes, and additionally received for treatment with a decoction of medicinal plants for 60 days, indicators of protein and amino acid metabolism approaching the control group.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубекина М.В., Мясоедова В.А., Карагодин В.П. Фосфолипиды пищи: влияние на липидный обмен и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний //Вопросы питания. 2017. Т. 86. № 3. С. 6-18.
2. Кузьменко С. Б., Кузьменко Е. В. Среднеазиатская и закавказская кухни // Москва. 2002. – 784 с.
3. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека (основы нутрициологии). М.: ГОУ ВУНЦМ МЗ РФ, 2002. 575 с.

4. Хамракулова М.А., Садилов А.У., Садилов У.А., Сабирова Г.А. Особенности течения биохимических процессов в организме при воздействии химических и физических факторов и методы раннего выявления патологических процессов // Методические рекомендации. Ташкент, 2015. 10 с.
5. Хамракулова М.А., Садилов А.У., Убайдуллаева Н.Ф. Особенности воздействия на организм химических и физических факторов и методы профилактики, лечения введением биологически активных веществ // Методические рекомендации. – Ташкент, 2016. 15 с.

УДК: 616.8:578.828-07-036.4

PARKINSONISM IN ACQUIRED HEPATOCEREBRAL DEGENERATION

Khanova Mukhlisa Nadirovna, Madjidova Yoqutkhon Nabiyeвна

Tashkent Pediatric medical institute, Uzbekistan
khanova.mukhlisa@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Паркинсонизм при гепатоцеребральной недостаточности

Ханова М.Н, Маджидова Е.Н.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, Узбекистан

Резюме. В 1912 году рукопись С. А. Киннера Уилсона о гепатолентикулярной дегенерации вызвала новый интерес к возможной связи между дисфункцией печени и неврологическими заболеваниями. Прогресс, достигнутый после значительных успехов неврологии в переводе клинических наблюдений на молекулярное понимание и лечение иным образом фатального нейродегенеративного расстройства. В отличие от болезни Вильсона, большинство пациентов с циррозом и прогрессирующей неврологической дисфункцией имеют ненаследственные (приобретенные) типы печеночной недостаточности, которые не реагируют на медикаментозные препараты.

Ключевые слова: паркинсонизм, гепатоцеребральная дегенерация, невилльсоновская дегенерация, марганец, медь, печеночная энцефалопатия

Gepatotserebral nasli buzilishidagi parkinsonizm

Hanova M.N., Madjidova Yo.N

Toshkent Tibbiyot Pediatria Instituti, O'zbekiston

Rezyume. 1912 yilda S. A. Kinner Uilsonning gepatolentikulyar buzilish to'g'risidagi qo'lyozmasi jigar disfunktsiyasi va nevrologik kasalliklar o'rtasidagi bog'liqlik haqida yangi qiziqishni uyg'otdi. Klinik kuzatuvlarni molekulyar tushunchaga tarjima qilish va boshqa neyrodejenerativ buzuvchilikni davolashda muhim nevrologik yutuqlarga so'ng erishildi. Uilson kasalligidan farqli o'laroq, tsirrozi va progressiv nevrologik disfunktsiyasi bo'lgan bemorlarning ko'pida dorilarga javob bermaydigan irsiy jigar etishmovchiligi mavjud.

Kalit so'zlar: parkinsonizm, gepatotserebral degeneratsiya, Nevilson nasli, marganets, mis, jigar entsefalopatiya

INTRODUCTION

In 1965, Victor et al. described the clinical and pathological aspects of acquired hepatocerebral degeneration (AHD) and proposed its universally adopted name. Like other previous works, the study did not find any changes in copper metabolism and linked the symptoms to the blood ammonia levels. Today there appears to be no question that manganese accumulation, among other less evident disturbances, plays a central role in the physiopathology of AHD.

Acquired (Non- Wilsonian) hepatocerebral degeneration is common in patients with large porto-systemic shunts and usually does not respond to therapy for hepatic encephalopathy. The neuropsychiatric changes include apathy, psychomotor retardation, memory failure and deficits in attention and concentration suggestive of a subcortical dementia. The pathogenesis of the disease is not known, but diversion of portal blood in to the systemic circulation appears to underlie the condition. It is conceivable that AHD is characterised by an early stage, neuropathological process mainly affecting the basal ganglia, where MRI detectable hepatocerebral degeneration is slowly reversible and livertransplantation can rapidly improve neurological symptoms. Depending on their severity and chronicity, liver diseases have variable neurologic manifestations. Encephalopathy (hepatic encephalopathy) is most common, but, rarely, repeated episodes of hepatic encephalopathy lead to a progressive, generally irreversible extrapyramidal syndrome termed acquired hepatocerebral degeneration (AHD). [1]

Pathogenesis:

The pathogenesis of the disease is not known but diversion of portal blood in to the systemic circulation appears to underlie the condition [2]. The disease is common in patients with large porto-systemic shunts and usually does not respond to therapy for hepatic encephalopathy [2, 3]. The neuropsychiatric changes include apathy, psychomotor retardation, memory failure and deficits in attention and concentration suggestive of a subcortical dementia [2].

The neuroimaging and pathological distinctions between chronic acquired hepatocerebral degeneration (AHD) and genetic hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) are well elucidated and applied worldwide. In the inherited form there is a metabolic dysfunction which leads to copper deposition in

basal ganglia. Consequently, the disease causes parkinsonism, dystonia, and abnormal movements that include athetosis and chorea [4]. In the acquired form, akinetic-rigid symptoms were prevalent [5,6]. Even so, the disease displays a wide spectrum of symptoms, and it is not rare that patients present other signs and symptoms such as choreoathetosis and dystonia [7,8]. In AHD physiopathology, manganese deposition in basal nuclei appears to be a key factor [9-11]. The neuropathological changes observed in non-Wilsonian hepatocerebral degeneration include diffuse astrocytic hyperplasia, microcavitation and zonal necrosis of the deeper parts of the cerebral cortex and the lenticular nuclei with loss of nerve cells in the cerebral cortex, putamen, thalamus, cerebellar cortex and dentate nuclei [2,3]. A neurotoxic substance from the portal circulation bypasses hepatic metabolism and enters in to the systemic circulation traversing the blood–brain barrier [2]. Manganese is one such potential neurotoxin that could accumulate in the mitochondria of the globus pallidum damaging the glial cells and disrupting their energy metabolism [2].

MRI in AHD:

Magnetic resonance (MR) imaging of the brain in patients with chronic hepatic failure stemming from a variety of causes reveals hyperintense signal on T1-weighted sequences, primarily in the lenticular nuclei [12-15]. The cause of this signal change is unknown. Experience with MR imaging in AHD is much more limited, and pathologic correlation is generally not available.

Differential diagnosis:

The differential diagnosis includes Wilson's disease and hepatic encephalopathy. Wilson's disease presents characteristic Kayser-Fleischer rings, family history, elevated urinary copper excretion, usually reduced serum ceruloplasmin levels, and increased T2 signal in the basal ganglia, white matter, thalamus or brainstem. [21,23] However, disease differentiation with hepatic encephalopathy can be more challenging. The presence of concomitant hepatic encephalopathy (even subtly) may overlap with the clinical course of AHD, with hyperammonemia playing a role in the condition.[22] Reduced level of consciousness and response to ammonia-lowering therapies may be indicative of hepatic encephalopathy. Overall, AHD may be challenging to diagnose because of its rarity, variable clinical presentation and presence of other concomitant conditions.[24,25]

TREATMENT

Role of liver transplantation:

Despite the different pathogenesis, the similarities between AHD and Wilson's disease are remarkable for pathological lesions and clinical and neuroradiological presentation [17, 18]. Liver transplantation has been reported to reverse neurological manifestations in most patients with Wilson's disease [19]. Liver transplantation in AHD is confined to two cases. A cirrhotic patient with improved chronic cognitive and motor disorders after liver transplantation was described in 1970 [20]. Twenty years later, Powell et al reported a case of successful liver

transplantation in AHD. Their patient had a significant improvement in intellectual functions and chronic neurological signs early after surgery. Findings confirm these positive results and documents that neuroradiological abnormalities are reversible. It is conceivable that an early stage neuropathological process mainly affecting the basal ganglia, where MRI detectable hepatocerebral degeneration is slowly reversible and liver transplantation can rapidly improve neurological symptoms, characterizes both Wilson's disease and AHD. The duration of the disease does not seem to be a crucial factor, as patients with long standing encephalopathy may also recover after liver transplantation both in AHD [3], and in Wilson's disease [19]. This conclusion has pathogenetic and therapeutic implications: the presence of signs and symptoms of chronic hepatocerebral degeneration, both in Wilson's disease and in the acquired non-Wilsonian form, should not be considered a contraindication for liver transplantation and surgery may be the elective treatment for the neurological syndrome.

References:

1. Stracciari A, Guarino M, Pazzaglia P, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: full recovery after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:136–7.
2. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320–32.
3. Powell EE, Pender MP, Chalk JB, et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1079–82.
4. Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, Caramori CA, Schelp AO, Santos AC, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Neuropsychiatr* 2011;69(3):496–501.
5. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60:521–528.
6. Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, Fealey RD, Cowl CT, Kumar N. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging. *Arch Neurology* 2005;62:1385–1390.
7. Toghiani PJ, Johnston AW, Smith JF. Choreoathetosis in Porto-systemic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:358–363.
8. Jog MS, Lang AE. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: case reports and new insights. *Mov Disord* 1995;6:714–722.
9. Klos KJ, Ahlskog JE, Kumar N, et al. Brain metal concentrations in chronic liver failure patients with pallidal T1 MRI hyperintensity. *Neurology* 2006;67:1984–1989.

10. Condat B, Dusoleil A, Bernardeau M, Roche A, Pelletier G, Buffet C. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: the role of manganese and treatment by endovascular occlusion of a porto-cava shunt. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:268-270.
11. Butterworth RF. Metal toxicity, liver disease and neurodegeneration. *Neurotox Res* 2010;18:100-105.
12. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology* 2003;61:1174-1178. hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345-396.
13. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:909–914.
14. Kulisevsky J, Rusalleda J, Grau JM. MR imaging of hepatocerebral degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:527–528.
15. Hitoshi S, Terao Y, Mizuno T, Takeda K, Sakuta M. A case of portal-systemic encephalopathy presenting characteristic MR images in globus pallidus, hypothalamus, corpus callosum, pontine base, and middle cerebellar peduncle. *Clin Neurol* 1992;32:217–219 cortex, putamen, thalamus, cerebellar cortex, and dentate nuclei, and loss of axons in the corticospinal tracts in the spinal cord with fibrous gliosis .
16. Inoue E, Hori S, Narumi Y, et al. Portal systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 1991;179:551–555.
17. Victor M, Adams RD, Cole M (1965) The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 44:345–396.
18. Hanner JS, Li KCP, Davis GL (1988) Acquired hepatocerebral degeneration: MR similarity with Wilson's disease. *J Comput Assist Tomogr* 12:1076–1077.
19. Stracciari A, Tempestini A, Borghi A, et al. (2000) Effect of liver transplantation on neurological manifestations in Wilson disease. *Arch Neurol* 57:384–386.
20. Parkes J, Murray-Lyon I, Williams R (1970) Neuropsychiatric and electroencephalographic changes after transplantation of the liver. *Q J Med* 156:515–527.
21. Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320-332.
22. Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Matur Z, et al. Are acquired hepatocerebral degeneration and hepatic myelopathy reversible? *J Clin Gastroenterol* 2009;43:1761-1781.
24. Romeiro FG, Américo MF, Yamashiro FS, et al. Acquired hepatocerebral degeneration and hepatic encephalopathy: correlations and variety of clinical presentations in overt and subclinical liver disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:496-501.

25. Chen WX, Wang P, Yan SX, Li YM, Yu CH, Jiang LL. Acquired hepatocerebral degeneration: a case report. World J Gastroenterol 2005;11:764-766.
26. Park HK, Kim SM, Choi CG, Lee MC, Chung SJ. Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. Mov Disord 2008;23:768-770.

УДК:578.74:612.017.1:615.37-097

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ АНТИТЕЛ К РАЗЛИЧНЫМ АНТИГЕНАМ

*Беруний Акбарович Чориев¹, Жахонгир Шокирович Бекназаров², Иброхим
Исомиддинович Бахриев¹*

*Ташкентская медицинская академия¹
Ташкентский государственный стоматологический институт²
e-mail-beruniyphd2019@mail.ru*

Аннотация

В статье рассматриваются методические подходы к получению антивидовых антисывороток, понятие адъюванта, классификации адъювантов. Прослеживается зависимость между способом введения антигена и уровнем антител в сыворотке крови животных.

Ключевые слова: иммунизация, схемы иммунизации, адъюванты, антигены, преципитирующие сыворотки.

“Турли хил антигенлар билан антителоларни олишнинг иммунологик усуллари ва ўрганиш масалалари” мавзусидаги мақоланинг қисқача мазмуни

Мақолада оксилнинг тур мансублигини аниқлаш учун антизардоблар олишга методик ёндашувлар, адъювант тушунчаси, адъювантлар классификацияси келтирилган. Антигенни ҳайвонларга юбориш усуллари ва ҳайвон зардобларидаги антитаналарнинг миқдори орасидаги боғлиқликлар тўғрисида мулоҳазалар юритилган.

Калит сўзлар: иммунизация, иммунизация схемаси, адъювантлар, антигенлар, преципитацияловчи зардоблар.

Annotation

генетического аппарата, более перспективна для судебно-медицинских разработок. Так, некоторые патологические состояния крови обуславливаются мутациями гена, приводящими к изменению свойств молекулы (например, аномальные гемоглобины). Отсюда следует, что генетически детерминированные структуры в течение обозримого будущего останутся главными объектами судебно-медицинской серологии. Видимо, именно в соответствии с этим выводом следует подойти к перспективе развития судебно-медицинской серологии.

Как известно, одной из важных задач прикладной иммунологии является разработка методов и средств сывороточной профилактики и серотерапии при инфекционных болезнях. Кроме того, для диагностики инфекционных заболеваний, решения некоторых вопросов криминалистики и судебной медицины, а также для решения вопросов, связанных с изучением эпидемиологии и эпизоотологии некоторых инфекционных заболеваний, используются иммунологические реакции (реакция агглютинации, реакция преципитации, пробирочная и диффузная преципитации в геле, реакция нейтрализации, реакция связывания комплемента и др.). С помощью серологических (иммунологических) реакций с применением специфических сывороток дифференцируют выделенные бактерии и вирусы [3].

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 антигенами, 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 [2].

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.

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 [7].

В судебно-медицинской практике для дифференцирования белка филогенетически близких видов животных при экспертизе пятен крови используют реакцию преципитации в жидкой среде. Применяют специальные дифференцирующие сыворотки, полученные иммунизацией животных каким-либо видом белка. Однако эти сыворотки не являются строго специфичными, они позволяют дифференцировать родственные виды белка только по скорости наступления реакции, которая в значительной степени зависит от концентрации белка-антигена в исследуемом пятне. Технические погрешности в определении количества белка, субъективная оценка времени появления преципитата, и некоторые другие факторы могут искажать результаты опыта [10].

В настоящее время часто применяемой реакцией для установления видовой принадлежности биологических объектов является реакция иммуноэлектрофореза, а также встречного иммуноэлектрофореза. Исследователи внесли в эту реакцию ряд существенных добавлений для удобства использования в практике. Данная реакция позволяет установить видовую принадлежность крови при разведении ее сыворотки 1:100000. В.П.Ольховик (1967), а также В.В.Томилин и др. (1988) для определения видовой принадлежности биологических объектов предложили метод встречного иммуноэлектрофореза на ацетат целлюлозной пленке (ПАЦ), который, в последнее время, получил широкое распространение в судебно-медицинской практике.

В зарубежных странах для установления видовой принадлежности крови и других биологических объектов по IgG широко используется метод иммуноферментного анализа (ИФА) и реакция иммунофлюоресценции (РИФ) [18, 19, 36, 39].

Известно, что проведение РИФ возможно в трех основных вариантах: прямое окрашивание, не прямое окрашивание, не прямой метод с использованием комплемента. Для окрашивания препаратов использовали отечественные стандартные антивидовые люминесцирующие сыворотки (ЛС) против глобулинов человека, кролика и барана, выпускаемых НИИ эпидемиологии и микробиологии АМН РФ им. Н.Ф.Гамалеи. Они представляют собой лиофилизированную глобулиновую фракцию иммунной сыворотки, связанную (конъюгированную) с флюорохромом флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ).

Диагностическая ценность РИФ, по мнению многих исследователей, зависит от качества приготовленных цитологических препаратов, так как даже незначительные повреждения клеток могут вызвать изменения в параметрах их флюоресценции. Перечисленные в специальной литературе

многочисленные методические приемы позволяют получить качественные цитологические препараты, которые являются малопригодными для изучения видовой дифференцировки изолированных клеток.

Это связано с тем, что в препаратах, приготовленных любым из способов, на поверхности клеток содержалась примесь крови или слюны, специфические белки которых выявлялись при помощи РИФ даже в очень больших разведениях и, несомненно, их люминесценция искажала или маскировала картину свечения клеток.

Одним из наиболее достоверных методов идентификации белков является полимеразная цепная реакция (ПЦР), с помощью которой на уровне генотипа можно определить видовую принадлежность любых тканей, сохранивших биохимическую структуру. В основе метода лежит детекция фрагмента ДНК, являющегося специфическим только для конкретного биологического объекта.

С помощью ПЦР можно определить не только видовую принадлежность белка, но и выявить примеси разных видов животных.

Благодаря высокой чувствительности и специфичности, хорошей воспроизводимости результатов, скорости и низкой трудоемкости процедур, ПЦР становится одним из наиболее достоверных методов при идентификации видовой принадлежности белка [9].

Судебно-медицинская экспертиза видовой принадлежности крови имеет значение в связи с преступлениями против личности, в охране и восстановлении фауны, рациональном ее использовании, в делах по хищению и незаконному убою животных, являющихся государственной, кооперативной и личной собственностью, в злоупотреблении продуктами животноводства, охоты и рыболовства, в борьбе с мучительством животных.

Наиболее частые объекты такой экспертизы - следы крови и продукты, ее содержащие. Редки экспертизы, в которых бы эти объекты сочетались с другими вещественными доказательствами (например, волосы, перья, кости), помогающими в совокупности более точно определить вид животного. Между тем в постановлениях и определениях о проведении экспертизы вопросы о видовой принадлежности крови, как правило, конкретны.

Нет убедительных сведений о том, что в пределах рода особенности животных, составляющих его виды, отображены в свойствах их сыворотки крови, которые определяются в серологических реакциях, хотя вероятность этого не исключена. Имеются ориентировочные данные о слабо выраженных антигенных отличиях сывороток лисицы и корсака рода лисиц. Перед экспертом весьма редко ставится вопрос о различии по следам крови животных разных видов, входящих в один род. Поэтому для практики существенное значение имеет возможность дифференцирования крови на уровне рода, а также более крупных таксономических единиц.

Определение видовой, родовой и другой принадлежности следов крови, медико-биологическое направление деятельности эксперта,

предполагающей освоение им элементов биологических знаний. Необходимость таких знаний и, в первую очередь, об естественно-научной систематике (ЕНС) животного мира, обусловлена характером вопросов к эксперту сводящихся, как правило, к определению видовой принадлежности следов крови. Нет животного вне вида и вида вне ЕНС. Эксперт-биолог должен знать основы ЕНС, которые он может усвоить самостоятельно из общедоступных научных руководств, монографий и учебников, и пользоваться этими пособиями в экспертизах таксономической принадлежности следов крови.

Между соотношением положения животных в систематике и антигенными свойствами фракций их сывороточных белков связь не прямая. Эволюционное изменение антигенных детерминант этих фракций протекало с неодинаковой быстротой. В разных группах животных отмечена неравномерная эволюционная скорость возникновения антигенного полиморфизма тех или иных сывороточных белков. Сывороточные белки у животных, таксономически более отдаленных, иногда проявляют сходные антигенные признаки не менее четко, чем у животных таксономически близких. Помимо этого, сыворотки неродственных животных обладают общими, гетерогенными антигенами. Однако свойства сывороточных белков, выражающиеся в антигенной обособленности животных тех или иных таксономических единиц, позволяют в практике осуществлять дифференциацию следов крови.

Биологические познания также необходимы эксперту для понимания совокупности вопросов, относящихся к иммунологическому релятивизму. Суть его заключается в иммунологической закономерности, выражающейся в том, что выработка антител зависит от соотносительного положения в ЕНС иммунизируемого животного и животного, чья сыворотка используется как антиген. Чем дальше отстоят животные в ЕНС, тем шире спектр образующихся антител и выше их титр. Все судебно-медицинские диагностические сыворотки, за исключением антикроличьей, изготавливают иммунизацией кроликов. Эксперт располагает сыворотками, чьи антитела выработаны животным, занимающим определенное положение в классе млекопитающих, по отношению к антигенам крови человека и животных, равноудаленных в таксономическом отношении от кролика. Это находит непосредственное отражение в свойствах диагностических сывороток. Если бы в качестве продуцента антител был использован не кролик, а другое млекопитающее, то характеристика диагностических сывороток была бы иной. Изготовление преципитирующих сывороток на птицах, чьи белки крови не имеют общих антигенных детерминант с белками крови млекопитающих, по-видимому, позволило бы получить более равноценные в диагностическом отношении сыворотки. Проявления иммунологического релятивизма следует учитывать как при изготовлении преципитирующих сывороток, так и при их применении и толковании полученных результатов.

Следовательно, материальной основой иммунологического релятивизма, его источником является различие между животными, отображенное в ЕНС. Поэтому ЕНС - основа экспертизы вида крови.

Осмысление экспертом результатов, их оценка осуществляются с учетом совокупности необходимых медицинских и биологических сведений. Экспертиза таксономической принадлежности крови полноценна, когда опытные данные, полученные в результате исследования вещественного доказательства, опосредованы экспертом через ЕНС в выводах заключения, т. е. когда достигнуто конкретное сочетание элементов практики и теории. Именно на этом этапе эксперт устанавливает, с какой таксономической категорией нужно соотнести результаты исследования пятна крови: видом, родом, семейством, отрядом или классом.

Термин «филогенетически близкие виды животных», получивший распространение в судебно-медицинской литературе, нельзя признать удачным в силу следующего. Судебно-медицинские эксперты не располагают столь глубокими познаниями в биологии, в частности в области эволюции, чтобы доказать и отстоять в судебном заседании правильность своего вывода о степени «филогенетической» близости или отдаленности видов животных. Это требует специального образования. Филогенетическое родство животных - сложное многофакторное понятие эволюционной биологии, которое недостаточно изучено и служит предметом дискуссий биологов. Родственные серологические реакции являются лишь одним из вспомогательных, но не основных способов доказательства филогенетических связей животных. Изученность этих реакций ничтожна. Эксперт в своей работе может практически пользоваться только ЕНС, которая включает выводы науки о степени филогенетического родства животных.

Вместо термина «филогенетически близкие виды» более целесообразно использовать для экспертных целей термин «таксономически близкие виды» [8, 9].

Для иммунизации животных предложено много разных способов. До настоящего времени наибольшим распространением пользуется метод повторной иммунизации, предложенный Райским. Однако работы исследователей показали, что повторная иммунизация вызывает выработку преципитинов высокого титра лишь у небольшого числа животных. Для животных с низкой реактивностью этот метод малоэффективен, поэтому необходимо более сильное раздражение, чем обычная ревакцинация. Метод активизации антител образовательной функции ретикулоэндотелиальной системы известен в литературе. Авторы указывают, что парэнтеральное введение цитотоксической антиретикулоэндотелиальной сыворотки, даже в малых дозах, ведет к повышению титра антител. Но использование этого метода в судебно-медицинской практике для получения преципитирующих сывороток высокого титра непригодно, так как сама цитотоксическая сыво-

ротка обладает антигенными свойствами, вследствие чего возможно образование неспецифических преципитинов [11].

Как полагает Т.Чард, 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 из которых - возможность получения сывороток с достаточно высоким титром специфических антител за сравнительно короткий промежуток времени при минимальном расходе антигенного и другого материала [7].

В.Я.Карякин отмечал эффективность повторной иммунизации с предварительным введением животным больших доз сахара железа. Но применяемая автором доза плохо переносилась кроликами: часть их гибла в связи с введением раздражителя.

За последнее десятилетие разработано и клинически оценено большое число иммуномодулирующих препаратов. Их использование в терапии инфекционных и опухолевых заболеваний стало во многом стандартной процедурой. Как показали исследования, эффективными иммуномодуляторами и адъювантами являются вещества, полученные методами химического синтеза. Такие препараты обладают известным составом и строением и, как следствие, воспроизводимостью структуры и минимальным количеством примесей.

В мире разрабатывается иммунологическая защита от ряда вредных химических соединений: канцерогенов, мутагенов, тератогенов и лекарств в случае их передозировки. В области наркологии работы ведутся для изучения возможности лечения отравлений наркотиками введением специфических антител, а также лечения и профилактики наркотической зависимости путем вакцинации специфическими антителами к наркотикам [4].

В настоящее время известны десятки веществ органической и неорганической природы, которые способны оказывать адъювантное действие [12, 40].

Адъюванты (лат. *adjuvantis* - помогающий, способствующий) - вспомогательные факторы различного происхождения и различной химической природы, оказывающие неспецифическое стимулирующее действие на иммунный ответ при совместном их применении со специфическими антигенами или, другими словами, вещества, повышающие иммунный потенциал вакцин [12, 30, 32, 33].

В качестве адъювантов используют минеральные соединения (гели гидрата окиси и фосфата алюминия), полимерные вещества, сложные химические смеси (липополисахариды, белково-липополисахаридные комплексы, мурамилдипептид и его производные и др.); бактерии и компоненты бактерий (вытяжки вакцины БЦЖ); липиды и эмульгаторы (ланолин, арлацел); вещества, вызывающие воспалительную реакцию (сапонин, скипидар) и другие [12, 33].

Как видно, адъюванты имеют различный химический состав и происхождение, сходство их состоит в том, что все они способны усиливать иммуногенность антигена, изменять степень гуморального ответа на иммуноген, являясь при этом чужеродными для организма веществами.

Единой классификации адъювантов по настоящее время не существует. Они могут быть разделены в зависимости от их происхождения, механизма действия и физико-химических свойств. Согласно данной классификации адъюванты представлены тремя группами: (I) вещества, выступающие в роли активных иммуностимуляторов, которые повышают иммунный ответ организма на введенный антиген; (II) иммуногенные белки, которые служат носителями и при этом вызывают Т-клеточный ответ, (III) адъюванты транспортного средства (масла, липосомы), которые являются матрицей для антигенов, они также стимулируют иммунный ответ [14, 38].

Другая классификация делит вспомогательные вещества на минеральные добавки, соли алюминия и подобные, бактериальные производные, поверхностно-активные вещества, транспортные средства и препараты, способствующие более медленному освобождению материалов или цитокинов [17].

Авторы предлагают систему классификации, которая разделяет адъюванты на группы: адъюванты на основе геля, поверхностноактивные вещества, бактериальные продукты, масляные эмульсии, белки или липопептиды [29].

Также известно большое количество веществ, которые способны оказывать адъювантное действие на различные антигены. В качестве адъювантов используются убитые микроорганизмы (микобактерии, коринебактерии, нокардии и др.), органические вещества (бактериальные полисахариды и липополисахариды, лецитин, холестерин, ланолин, агар, глицерин, желатин, крахмал, пектины, протамины и др.), неорганические вещества (гидроксид алюминия, фосфат алюминия, хлорид кальция, фосфат кальция, гидроксид железа, аммониевокальциевые квасцы, минеральные масла и др.), синтетические вещества (нуклеотиды, полианионы и др.). Кроме простых адъювантов, используют сложные, представляющие собой смеси липидов с минеральными сорбентами, масел с липополисахаридами и эмульгаторами, микроорганизмов с маслами, и другими веществами. Из сложных адъювантов наиболее известен адъювант Фрейнда.

Адъюванты действуют как на антиген - через изменение свойств антигена, так и на организм путем стимуляции функций иммунной системы последнего [34].

Под влиянием адъювантов изменяется структура антигена, его молекулярная масса, полимерность, растворимость и другие физико-химические параметры. Действие на антиген сводится к превращению растворимых антигенов в корпускулярные, благодаря укрупнению его молекулы (сорбция, химическая связь с полимерным носителем). В результате антиген лучше захватывается и активнее представляется

фагоцитирующими и другими иммунокомпетентными клетками, т.е. превращается из тимусзависимого в тимуснезависимый антиген. Кроме того адъюванты вызывают на месте инъекции воспалительную реакцию с образованием фиброзной капсулы, гранулемы, которая может существовать длительное время. В результате последнего антиген длительно сохраняется, депонируется на месте инъекции и медленно выводится из «депо». Длительное представление антигенов создает более выраженный иммунный ответ и более длительную память. При этом важное значение имеет стабильность самого антигена на протяжении всего этого времени.

Второй основной механизм действия адъювантов основан на неспецифическом иммуностимулирующем действии. Он сводится к увеличению продукции клетками организма соответствующих цитокинов, экспрессии молекул взаимодействия. Адъюванты усиливают реакции со стороны лимфатических узлов, активируют систему комплемента, стимулируют пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность Т- и В-клеток, образование цитокинов, усиливают синтез защитных белков организма [32].

Адъюванты используют для усиления иммунного ответа в здоровом организме, для вакцинации и в лабораторной практике для иммунизации животных. Наиболее важным достоинством любого адъюванта является то, что при совместном с ним введении антигена создается более напряженный и продолжительный иммунитет, снижается токсичность вакцины и создается так называемое депо антигенов в организме вакцинированного. Поиск и внедрение новых высокоэффективных адъювантов позволил сократить число ревакцинаций, снизить антигенную нагрузку на организм, значительно упростить и удешевить сам процесс вакцинации [15, 27, 31].

Адъюванты, как правило, делятся на две группы: средства доставки и иммуностимуляторы с некоторыми общими компонентами. Средства доставки - это, как правило, частицы (минеральные соли, например, гидроксид алюминия, эмульсии, липосомы). Они несут и “показывают” клеткам выбранные антигены в множестве копий, имитируя естественную презентацию микроорганизмами и используются для осаждения антигенов в месте введения или увеличения его доставки в APC (микро- и наночастицы) [6, 20]. В противоположность этому, иммуностимуляторы (агонисты TLR, сапонины, цитокины...) непосредственно узнают и активируют клетки иммунной системы и усиливают иммунный ответ на антигены. В этой группе адъювантов вещества, нацеленные на рецепторы распознавания патогенна (РРП) врожденной иммунной системы получили значительное внимание в течение последнего десятилетия.

Адъюванты на основе алюминия являются наиболее распространенным адъювантом и используются в утвержденных профилактических вакцинах из-за его высокой безопасности и способности усиливать защитный гуморальный иммунный ответ. В настоящее время признается, что

соединения алюминия, как и многие другие адъюванты, действует путем прямой активации клеток, иммунной системы.

Алюминий является наиболее часто используемым вакцинным адъювантом, и до недавнего времени, он был единственным адъювантом, лицензированным для использования в США [21, 23, 25, 35,]. При его отсутствии антигенные компоненты большинства вакцин [за исключением живых ослабленных вакцин] не в состоянии запустить адекватный иммунный ответ [24, 35]. Как это ни парадоксально, несмотря на то, что алюминиевые адъюванты широко используются на протяжении почти 90 лет, их точный механизм действия остается недостаточно понятным. Кроме того, во все большем числе исследований выясняется, что использование алюминиевых адъювантов может вызывать серьезные аутоиммунные последствия у людей [16, 25, 26, 35].

Ряд авторов считает, что формальдегид является естественным компонентом человеческого организма, используемый для синтеза тимидиновых, пуриновых и других кислот, образуется в печени при действии микросомальной диметилазы, при биотрансформации дигалоидпроизводных метана и метилметакрилата [5]. При попадании в кровь через ряд ферментативных превращений в печени окисляется до муравьиной кислоты, одновременно в печени образуется метиловый спирт (реакция дисмутации). Далее муравьиная кислота метаболизируется под действием формилдегидрогеназы до CO_2 или вовлекается в систему тетрагидрофолиевой кислоты в обмен одноуглеродных остатков. Формальдегид легко взаимодействует с белками, аминами, амидами, нуклеопротеидами, нуклеиновыми кислотами. Часть формальдегида, которая не подвергается биотрансформации, быстро проникает в органы и ткани [5, 22].

Имунофан (Imunofan) - синтетический гексапептид тимуса ($\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_{10}\text{N}_{12}$), производное фрагмента молекулы гормона тимопоэтина (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин). Препарат увеличивает продукцию интерлейкина-2 и иммуноглобулинов, способствует восстановлению клеточного и гуморального иммунитета у животных, обладает адъювантной активностью.

Полиоксидоний (Poliooxidonium) является сополимером N-оксидированного производного полиэтиленпиперазина 1,4-этиленпиперазина и [М-карбоксиэтил]-1,4-этиленпиперазиния бромиды]. Препарат воздействует на функциональную активность цитокинов, продуцируемых клетками моноцитарно-макрофагальной системы. По данным экспериментов *in vivo*, совместное введение Полиоксидония с низкими дозами антигена усиливает процесс антителообразования в 5-10 раз. Препарат обладает выраженной детоксикационной активностью за счет повышения устойчивости мембран клеток к цитотоксическому воздействию лекарственных препаратов и химических веществ.

Ронколейкин [Roncoleukinum] представляет лекарственную форму рекомбинантного интерлейкина-2 человека, выделенного и очищенного из клеток дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Спектр фармакологических свойств препарата включает направленное воздействие на дифференцировку и активацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, эпидермальных клеток Лангерганса. Ронколейкин активизирует синтез всех изотипов иммуноглобулинов и выработку интерферонов. Препарат применяется в ветеринарной практике в качестве адьюванта вакцин.

Сальмозан [Salmosanum] относится к иммуномодуляторам бактериального происхождения. Действующим веществом является полисахаридный компонент О-соматического антигена сальмонелл. Функциональная активность Сальмозана заключается в стимулировании клеточного и гуморального иммунитета, активации макрофагов, интерлейкинов [ИЛ-1, ИЛ-12]. Препарат проявляет адьювантную активность и способен стимулировать клеточный и гуморальный иммунитет.

Фоспренил [Fosprenil] применяется в качестве противовирусного и иммунокорректирующего средства. Препарат получен в результате фосфорилирования хвойных полипrenoлов - полиизопреноидных спиртов, относящихся к классу терпеноидов. Полипrenoлы и их фосфорилированные соединения являются интегральными компонентами биологических мембран клеток всех живых организмов. Спектр активности Фоспренила включает стимуляцию продукции ИЛ-1, индукцию ранней выработки ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли [ФНО].

Несмотря на экспоненциальный рост количества адьювантов, которые изучаются в лабораториях мира, для использования на людях разрешены только единичные препараты. При сравнении адьювантного эффекта было обнаружено, что только гидроокись алюминия стимулировала выработку высокоаффинных антигенспецифических иммуноглобулинов класса G на столь же высоком уровне, как и полный адьювант Фрейнда.

Отдельно следует отметить, что на фоне введения адьюванта Фрейнда и гидроокиси алюминия наиболее отчетливо обнаруживалась интересная закономерность. По большинству исследуемых показателей применение смеси рекомбинантных полипептидов сопровождалось усилением иммунного ответа по сравнению с иммунизацией монопрепаратами. Таким образом, адьювантный эффект ИЛ-1 β в отношении овалбумина был наименьшим по сравнению с полным адьювантом Фрейнда и гидроокисью алюминия.

Качество поствакцинального иммунного ответа или уровень выработки антител будут зависеть от нескольких факторов, в том числе способа, числа и времени введения вакцины, от природы антигена и качества презентации антигена. Весь этот процесс облегчается адьювантами. Действительно, адьюванты позволяют преодолеть слабо иммуногенные свойства большинства белков, пептидов и ДНК-вакцин [не имеющих природных

иммунных триггеров] или индукцию неадекватного иммунного ответа. Адьюванты могут быть использованы для [37] ориентирования иммунного ответа за счет модуляции баланса Th1/Th2 и снижения количества антигена и инъекций, необходимых для индукции защиты [13, 28].

Таким образом, количественные и качественные показатели специфических сывороток во многом определяются иммуногенностью антигена, видовыми и индивидуальными характеристиками животных-продуцентов, эффективностью используемой схемы иммунизации и правильным выбором адьюванта. Однако достижению желаемого баланса этих факторов препятствует отсутствие модели, адекватно повторяющей все особенности иммунного ответа, подверженного воздействию разнообразных случайных факторов. В частности, практически не поддается учету и точной оценке важное и, возможно, преобладающее в некоторых случаях значение условий содержания продуцентов специфических сывороток. Как правило, фактические материалы по указанным вопросам не получают должной статистической оценки и остаются в рамках предположений даже в тех случаях, когда они представляются наиболее вероятными.

Литература:

1. Алексеев Ю.Д., Савенкова Е.Н. Общие принципы постановки реакции иммунофлюоресценции для определения видовой принадлежности изолированных клеток животного происхождения. 2013.
2. 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. 11-15.
3. Афанасьев Е.Н., Тюменцева И.С. Разработка новых подходов к получению гипериммунных сывороток для производства медицинских иммунобиологических препаратов. Проблемы особо опасных инфекций, вып. 103, 2010. С. 67-69.
4. Гамалея Н.Б., Берзина А.Г. Вакцины от наркотиков - новое перспективное направление профилактики злоупотребления ПАВ. Биомедицина. №2. 2011. №10. С. 70-83.
5. Грунвальд А.В. Использование метанола в газовой промышленности в качестве ингибитора гидратообразования и прогноз его потребления в период до 2030 г. //Нефтегазовое дело, 2007 (Электронный ресурс). – Режим доступа: <http://www.ogbus.ru>.
6. Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеева И.В. и др. Адьюванты в современной вакцинологии. ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». N 4, 2013.
7. Козлов В.Г., Хапчаев Ю.Х., Ишмухаметов А.А. Применение препаратов Имунофан, Полиоксидной, Ронколейкин, Сальмозан и Фоспренил для потенцирования гуморального иммунного ответа у кроликов-продуцентов

энтеровирусных диагностических сывороток. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика №4 (89)/2016).

8. Потапов М.И., Сигал Е.Р. Значение биологических знаний в экспертизе видовой принадлежности крови. Судебно-медицинская экспертиза. 1978. №1. С. 22-26.

9. Серегин И.Г., Комарова И.Н., Валихов А.Ф. Применение ДНК-методов для идентификации пищевых продуктов. Мат. 2-й Международной научной конференции «Живые системы и биологическая безопасность населения». М.: МГУПБ, 2003. С. 57-58.

10. Сулейменова Г.М. Сравнительная оценка новых методов дифференцирования крови филогенетически близких видов животных. //Судебно-медицинская экспертиза. – 1977-№2.- С. 38-40.

11. Трынкина И.А. О получении преципитирующих сывороток высокого титра для установления видовой принадлежности крови. Вопросы судебно-медицинской экспертизы. Сборник статей. Москва, 1954, С. 425-427.

12. Aguilar J. C. Vaccine adjuvants revisited [Text.] / J. C. Aguilar, E. G. Rodriguez // Vaccine. - 2007. - № 25. - P. 3752-3762.

13. Akira S., Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011. 366(1579): p. 2748-55.

14. Allison A. C. Immunological adjuvants: desirable properties and side-effects [Text] / A. C. Allison, N. E. Byars // Mol. Immunol. - 1991. - № 28. -P. 279-284.

15. Antu K Dey Novel adjuvants and delivery systems for enhancing immune responses induced by immunogens. //Expert Review of Vaccines. - 2011. - Vol. 10, № 2. - P. 227-251.

16. Agmon-Levin. N.; Blank, M.; Shoenfeld, Y. Adjuvants and autoimmunity. Lupus. 2009, 18(13). 1217- 1225.

17. Byars N.E. Immunologic adjuvants: general properties, advantages, and limitations. //N.E.Byars, A.C.Allison // Laboratory Methods in Immunology. - 1990. - P. 39-51.

18. Cattaneo C., Gelsthorpe K., Phillips P., Sokol R.J. Detection of human proteins in buried blood using ELISA and monoclonal antibodies: towards the reliable species identification of blood stains on buried material. //Forensic Sci Int. – 1992 a.-Vol. 57, №2. – P. 139-146.

19. Cattaneo C., Gelsthorpe K., Phillips P., Sokol R.J. Reliable identification of human albumin in ancient bone using ELISA and monoclonal antibodies H Am J Phys Anthropol. -1992. Vol. 87, №3, P. 365-372.

20. Cox J.C. and A.R. Coulter, Vaccine, 1997. 15(3): p. 248-56.

21. Cribbs D.H.; Ghochikyan A.; Vasilevko V. et.al. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. Int Immunol. 2003, 15(4), 505-514.

22. Dapson RW. Macromolecular changes caused by formalin fixation and antigen retrieval. Biotech Histochem. 2007; 82: 133-140.

23. Eickhoff, T.C.; Myers, M. Workshop summary. Aluminum in vaccines. Vaccine, 2002. 20.

24. Exley C.; Siesjo, P.; Eriksson, H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol.* 2010» 31(3), 103- 109.
25. Exley. C.; Swarbrick, L.; Gherardi, R.K.; Authier, F.J. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses.* 2009,72(2). 135-139.
26. Gherardi, R.K. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 2003, 159(2), 162-164.).
27. Govind Ragupathi, Jeffrey R Gardner, Philip O Livingston [Text] / Natural and synthetic saponin adjuvant QS-21 for vaccines against cancer / [et al.] // *Expert Review of Vaccines.* - 2011. - Vol. 10, № 4. - P. 463 - 470
- Iwasaki A. And R. Medzhitov, *Science*, 2010. 327 (5963): p. 291-5.
28. Iwasaki A. And R Medzhitov, *Science*, 2010. 327(5963): p. 291-5.
29. Jennings R. Adjuvants and Delivery Systems for Viral Vaccines-Mechanisms and Potential [Text] / R. Jennings, J. R. Simms, A. W. Heath // *Dev. Biol. Stand.* 1998. - Vol. 92. - P. 19-28.
30. Kwak L. W. et al. //Modern vaccine adjuvants //*Canc. Chemother. Biother.* 1996. P. 749763
31. Malou Henriksen-Lacey, Karen Smith Korsholm, Peter Andersen Liposomal / vaccine delivery systems// *Expert Opinion on Drug Delivery.* - 2011. - 8:4, 505-519.
32. Medunitsyn N. V. Basics of immunization and immunotherapy of infectious diseases. M: GEOTAR-Media, 2005. – 512 p.
33. Meshkova R. Y. Guide to Immunization for doctors [Electronic resource] / R. Y. Meshkova. –Access mode:
34. Petrovsky, J. C. Aguilar // *Immunology and Cell Biology.* -2004. vol. 82, № 5. - P. 488-496.
35. Shoenfeld. Y.; Agmon-Levin, N. “ASIA” - Autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*, 2011, 36(1), 4-8.
36. Tsutsumi H., Htay H.H., Sato K., Katsumata Y. Antigenic properties of human and animal bloodstains studied by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using various antisera against specific plasma proteins *IIZ Rechtsmed.* 1987. Vol. 99, №3. P. 191-196.
37. Van Kooyk Y., et al., *Curr Opin Immunol*, 2004. 16(4): p. 488-93.
38. Vogel F. R. Adjuvants in Perspective. Modulation of the Immune Response to Vaccine Antigens [Text] / F. R. Vogel // *Dev. Biol. Stand.* - 1998. Vol. 92. - P. 241-248.
39. Yamamoto Y., Tsutsumi A., IshizuH. Species identification of blood and bloodstains by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using anti-human immunoglobulin kappa light chain monoclonal antibody // *Forensic Sci Int.* – 1989. Vol. 40 J №1 P- 85-95.
40. Zverev V. V. *Medicinskaja mikrobiologija, virusologija i imunologija: volume 1: textbook* / V. V. Zverev , M. N. Boitchenko . - M.: GEOTAR-Media.

УДК: 616.5-002.525.2-036-086-053.2

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ДЕТЕЙ, ОСОБЕННОСТИ ИХ ТЕЧЕНИЯ, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Ш.Б. Эргашев, Д.Т. Ашурова

PhD докторанты Эргашев Шерали Бахтиёр ўғли,

т.ф.д. Ашурова Дилфуза Ташпулатовна

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

ergashev1017@mail.ru

Ключевые слова. Системная красная волчанка, ревматические болезни, иммунный статус.

Актуальность. Системная красная волчанка (СКВ) – системная болезнь, характеризующаяся поражением многих органов и систем. Этиология СКВ остается неясной. Имеется ряд косвенных подтверждений пусковой роли РНК-содержащих и так называемых медленных вирусов (ретровирусов) в развитии патологического процесса. Однако попытки выделить вирус из тканей больных СКВ не увенчались успехом. В возникновении СКВ также играют роль генетические, эндокринные факторы и факторы окружающей среды. Наблюдается не только увеличение частоты СКВ в семьях больных этим заболеванием, но и повышение частоты других болезней соединительной ткани у родственников. [4, 24, 33]. При СКВ чаще, чем в популяции, встречаются антигены HLA B8, DR2, DR3, а также селективные В-клеточные аллоантигены. Клинический полиморфизм СКВ объясняется генетической гетерогенностью. Значение гормонального фактора в развитии СКВ подчеркивается большей частотой заболеваемости лиц женского пола, чем мужского. [22, 35]. Известны отрицательное влияние эстрогенов на течение СКВ и протективная роль андрогенов. Среди факторов окружающей среды, способствующих возникновению СКВ, отмечают ультрафиолетовое облучение, бактериальную и вирусную инфекцию, некоторые лекарственные препараты, оказывающие влияние через различные звенья иммунной системы. [7, 17, 36]. СКВ – заболевание, развивающееся на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к образованию антител к собственным клеткам и их компонентам, возникновению иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение органов и систем. Увеличение заболеваемости системной красной волчанкой (СКВ), тяжелый характер течения, высокий процент инвалидизации определяют медицинскую и социальную значимость данной проблемы. Распространенность СКВ составляет 50 больных на 100 000 населения. Наиболее частая заболеваемость наблюдается у детей с 9-летнего возраста с максимумом в 12–18 лет и в основном у девочек. [12, 13, 25]. Определения факторов, влияющие на заболеваемость и своевременная адекватная терапия,

уменьшает клинические проявления, затяжное течение и не приятные исходы заболевания.

Цель - определить уровень заболеваемости, основные формы развития заболевания и клинические особенности течения болезни системной красной волчанки у детей в условиях нашего региона.

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась в отделениях детской кардиоревматологии клиниках ТашПМИ и ТМА. Обследование и статистические методы исследования были проведены у 60 больных с диагнозом системная красная волчанка получавшие лечения с 2016 по 2019 годы и проведён ретроспективный анализ 80 архивных историй болезни детей последних 5 лет с данной патологией.

Проводились:

- клинические методы исследования.
- лабораторные методы исследования.
- ретроспективный анализ архивных историй болезни.

Нами известна связь уровня заболеваемостью системной красной волчанки с вирусными инфекциями, и как стимулирующий фактор некоторых препаратов, ультрафиолетовое облучение изменяющих иммунный статус и реактивность ребенка в условиях климата республики.

В исследование были включены дети в возрасте от 5 до 17 лет с установленным диагнозом системная красная волчанка

По нашим данным можно отметить что более половины из этих детей являются жителями Сурхандарьинской, Кашкадарьинской, Хорезмской областей и республики Каракалпакстана 37 детей, относительно меньшее поступление в отделение отмечалось из Ферганской долины 4 детей,

По нашим данным в исследование были включены дети в возрасте от 5 лет до 17 лет, с установленным диагнозом системная красная волчанка, из которых 20-26% составляли мальчики и 74=80% девочки.

Распределение больных детей с СКВ в зависимости от возраста.

Возрастная группа	А До 5 лет	Б 5-10 лет	В 10-17 лет
Число больных детей	6	12	42
Процентное соотношение больных детей	10%	20%	70%

По данной таблице мы можем сказать, что основную часть составляют дети в возрасте с 10 до 17 лет. Это может объясняться тем, что дети в возрасте, с 10 до 17 лет проводят своё основное время в обществе различных детских организациях и подвергаются различным инфекционным заболеваниям, снижению иммунитета, чрезмерные солнечные инсоляции.

У многих детей болезнь начиналась со слабости, похудания, нарушения трофики, повышения температуры тела. Наблюдается различная температурная реакция — от субфебрильной до высоких цифр, устойчивая к антибиотикам и поддающаяся лечению кортикостероидами. Резкое похудание в сочетании с такими расстройствами трофики, как повышенное выпадение и ломкость волос, изменение ногтей и кожных покровов, у многих детей более взрослых наблюдалась утренняя скованность и нарушение функций суставов. У некоторых детей (у 2 детей) наблюдались легкие симптомы волчанки которые легко купировались после соответствующей терапии, которые связывают возникновение болезни с приёмом некоторых лекарственных препаратов, таких как неправильное и частое применение антибиотиков и сульфаниламидных препаратов.

Изучение частоты встречаемости клинических проявлений СКВ показал, что среди больных детей удельный вес пациентов с кожными проявлениями составил - 80 %, с поражением суставов — 92 %. Следовательно, кожные проявления и поражения суставов выявлялось практически у всех больных. У 30–40% детей в активном периоде СКВ наблюдались поражения мышц. Чаще поражались проксимальные мышцы конечностей: при котором развивались миалгии с вовлечением симметрично расположенных мышц и полимиозит, характеризующийся болями в мышцах, болезненностью их при пальпации. У более чем половины больных 55% наблюдались симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Наиболее часто наблюдались признаки перикардита, который в большинстве случаев протекал без яркой клинической манифестации и обнаруживался только при ЭхоКГ. Поражение почек также определялось у более чем половины больных детей с СКВ. Картина волчаночного нефрита была разнообразна, у 70% детей наблюдались невыраженные лабораторные показатели такие как протеинурия и микрогематурия. У 6-х пациентов наблюдались симптомы быстро прогрессирующего гломерулонефрита, и у 2-х пациентов наблюдалась терминальная стадия почечной недостаточности.

Результаты исследования и их обсуждения: Изучения и ретроспективный анализ архивных историй болезни больных показывает разные показатели за трёхлетний период.

Наше исследование показали, что основную часть больных детей, составляли дети в возрасте с 10-17 лет. Это объясняется тем, что немаловажную роль в развитии болезни играют гормональная предрасположенность и связь эстрогенов у девочек, а в подростковом возрасте идёт особенно быстрые гормональные изменения.

В наших исследованиях немаловажную роль играют инфекционные эпизоды в жизни больного (респираторные инфекции, ангина и др.) также могут предшествовать дебюту либо обострению СКВ. Собранные результаты показывают, в обществе различных детских организациях риск

заболеваемости растет. Не соблюдения профилактических мероприятий может привести к росту ревматических патологий.

Возможными этиологическими факторами СКВ могут являться различные антигенные структуры - инфекционные агенты, аллергены и т.п. Сочетание таких факторов, как атопия и инфекция, создает высокий риск возникновения СКВ.

Наши исследование показывают, за год в зависимости от времени года рост больных увеличивается в основном весенний период, конец осеннего и в начале зимнего периода, рост больных осени – зимние сезон выше. Каждый год сезонность изменчива, факторы влияющие развитию заболевания разные. Ранний или поздний приход зимы, жаркое лето, период острых респираторных и острых вирусных инфекций влияет к росту заболеваемости. Эти факторы могут спровоцировать появление симптомов системной красной волчанки, так как чрезмерное пребывание на солнце, частое посещение солярия, бесконтрольное рентгеновское облучение и длительное физиотерапевтические процедуры могут привести к развитию болезни.

Одной из причин могут быть генетические факторы, действие которых суммируется с внешними факторами, к этому можно прийти исходя из того что 8 из 10 заболевших являются девочки (у более старших детей), что можно говорить о связи эстрогенов в развитии волчанки. Однако эта закономерность заметно уменьшается у детей младших возрастов, у них это соотношение сокращается до 3-4 девочек к одному мальчику. У мальчиков системная красная волчанка протекает также тяжело.

При наблюдении также можем отметить что при бесконтрольном и беспорядочном приёме лекарственных препаратов, таких как различных антибиотиков, сульфаниламидных, гормональных, противосудорожных препаратов могут спровоцировать возникновению волчанки у детей.

Проспективное наблюдение за 60 детьми, поступавшими на лечение в клинику ТашПМИ и ТМА и проведение ретроспективного анализа архивных историй болезни с диагнозом системная красная волчанка, дало возможность выявить основные формы заболевания встречающихся у детей различных возрастов, особенности преморбидного фона, клинику и течения СКВ у детей в условиях нашей Республики.

Выводы. Таким образом, проспективное наблюдение за детьми с диагнозом СКВ дало возможность выявить различные формы заболевания, особенности течения и клинику СКВ, лабораторные и инструментальные показатели в различные периоды заболевания, сопутствующие патологии, что даёт возможность для своевременной диагностики и начатия адекватной терапии. Для определения возможных этиологических факторов обоснована необходимость обследования пациентов с системной красной волчанкой на вирусные и бактериальные инфекции и необходимости проведения санационных методов лечения. Проведенный проспективный и ретроспективный анализ позволяет сделать заключение о том, что

существует необходимость начального изучения функционального состояния внутренних органов при СКВ, с целью выявления наиболее значимых факторов риска в развитии данной патологии.

Литература

1. Бережной В.В., Марушко Т.В., Тараненко Т.В., Марушко Е.Ю. Клинико-инструментальная характеристика дебюта системной красной волчанки у детей //Современная педиатрия. 2012. № 1 (41). С. 128-133.
2. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. / Пайл К., Кеннеди Л. – Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-медиа 2011.
3. Калягин А.Н. Диагностика и классификации в ревматологии. – Иркутск, 2012. – 200с.
4. Мазурова В.И «Клиническая ревматология» Издание второе Санкт-Петербург 2005 г. - С. 335-339.
5. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;429–81
6. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. J Rheumatol 1995; 22:1265–70..
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. Arthritis Rheum 2004; 50(11):3418–26.
8. Centre for Evidence-Based Medicine. EBM Tools. Finding the Evidence. Levels of Evidence. University of Oxford, 2001. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (accessed 15 February 2009).
9. Demas K.L., Costenbader K.H. Disparities in lupus care and outcomes. Curr Opin Rheumatol 2009; 21(2):102–9.
10. Yazdany J., Panopalis P., Gillis J.Z. et al. A quality indicator set for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2009; 61(3):370–7.
11. Yee C.S., Crabtree N., Skan J. et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2005; 64(1):111–3.
12. Strand V., Gladman D., Isenberg D. et al. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26(2):490–7.
13. Ramsey-Goldman R., Isenberg D.A. Systemic lupus erythematosus measures. Arthr Care Res 2003; 49 (5 Suppl.): 225–33.

ХУЛОСА

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ХУДУДИДА БОЛАЛАРДА
ТИЗИМЛИ ҚИЗИЛ ЮГУРИК КАСАЛЛИГИНИНГ АСОСИЙ
ШАКЛЛАРИ, УЛАРНИНГ КЕЧИШИ, КЛИНИКА ВА
ДИАГНОСТИКАНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ**

Ш.Б. Эргашев, Д.Т. Ашурова

Калит сўзлар: Тизимли қизил югурик, ревматик касалликлар, иммун статус.

Тизимли қизил югурик (ТҚЮ) – тизимли касаллик бўлиб, кўпгина орган ва тизимларнинг жарохатланиши билан кечади. ТҚЮ касаллигининг этиологиси ҳамон ноаниқлигича қолмоқда. Касаллик келиб чиқишида ва ривожланишида РНК сақловчи вирусларнинг таъсири борлиги аниқланган, аммо ТҚЮ касаллиги билан касалланган беморлардан ушбу вирусларни ажратиб олиш имкони бўлмаган. Шунингдек касаллик келиб чиқишида генетик ва эндокрин факторлар ҳамда атроф-муҳит таъсири ҳам аниқланган. ТҚЮ касаллиги учраш частотасининг сўнгги вақтларда ортиши, касалликнинг оғир кечуви, ҳамда касалликдан кейин қоладиган асоратларнинг оғирлиги ушбу касалликни замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири эканлигини белгилайди.

SUMMARY

MAIN FORMS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDREN, FEATURES OF THE COURSE, CLINIC AND DIAGNOSIS OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Sh.B. Ergashev, D.T. Ashurova

Tashkent pediatric medical institute, Uzbekistan

Keywords: Systemic lupus erythematosus, rheumatic diseases, immune status.

The etiology of SLE remains not clear. There is a number of indirect confirmations of a starting role of RNA-containing and so-called slow viruses (retroviruses) in development of pathological process. However attempts to allocate a virus from fabrics of SLE weren't crowned with success. Genetic, endocrine factors and factors of the environment also play a role in emergence of hard currency. Among the factors of the environment promoting emergence of SLE note the ultra-violet radiation, a bacterial and viral infection, some medicines exerting impact through various links of immune system. Increase in incidence of the system lupus erythematosus (SLE), difficult character of a current, high percent of an invalidization define the medical and social importance of this problem.

**ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И
ФАРМАКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4/2019

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.*

Отпечатан ЧП «S.Print», г. Ташкент, 100060, ул. Истикбол, 34.

Подписан к печати 2019 г.

Формат А4. Объём 190 стр. Тираж: 50 экз.

Цена договорная

г. Ташкент,

Тел.:(0371) 262-85-91, +998998807599, +99894 655-22-32

Эл.почта: immunitet2015@mail.ru