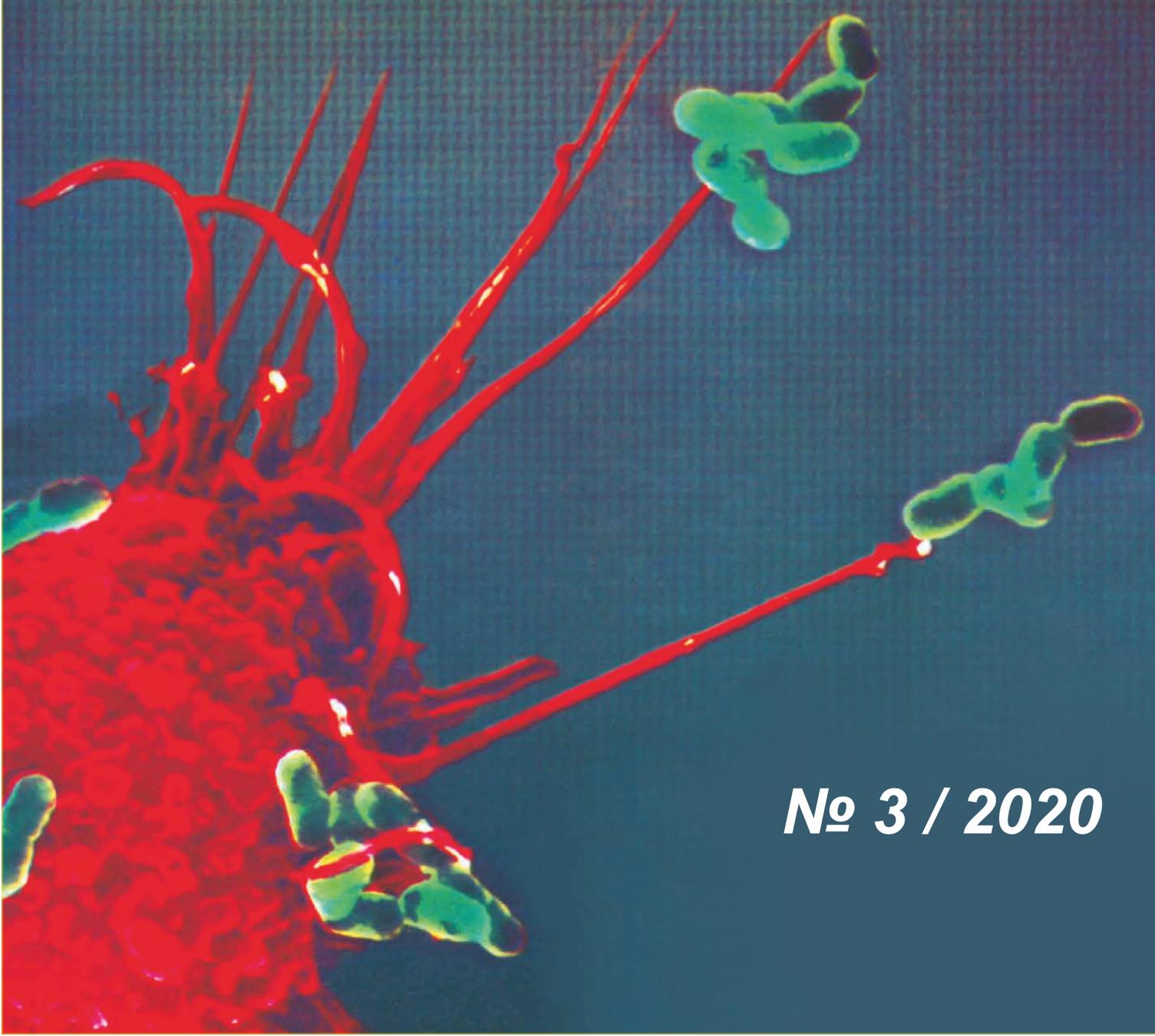


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 3 / 2020

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

3/2020

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор — профессор Тулаганов А. А.

акад. Арипова Т.У., д.м.н. Абдухакимов А.Н., проф. Арипов А.Н., д.б.н. Аллаева М.Ж., д.м.н. Ашурова Д.Т., проф. Аминов С.Д. (ответственный секретарь), проф. Гулямов Н. Г., проф. Исмаилов С.И., проф. Ибадова Г.А., проф. Каримов М.М., проф. Каримов М.Ш., проф. Комилов Х.М. проф. Косимов И.А. (зам. глав. редактора), проф. Отабеков Н.С., проф. Туляганов Р.Т. проф. Мавлянов И.Р., проф. Маматкулов И.Х., проф. Мусабаев Э.И., проф. Мухамедов И.М., проф. Таджиев Б.М., проф. Туйчиев Л.Н., д.м.н. Саидов С.А., проф. Иноятов, А.Ш., проф. Нуралиев Н.А., проф. Назруллаев Н.У., проф. Наврузова Н.И., д.ф.н. Камбаров Х.Ж., б.ф.н. Кахоров Б.А.

Редакционный совет:

акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)
акад. РАН Бахрамов С.М. (Ташкент)
проф. Сагдуллаев Ш.Ш. (Ташкент)
акад. РАН, Кукес В.Г. (Москва)
акад. Даминов Т.А. (Ташкент)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Тураев А.С. (Тошкент)
акад. Раменская Г.В. (Москва)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Каримов Х.Я. (Тошкент)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Ахмедова М.Д. (Ташкент)
проф. Аскарров Т.А. (Бухара)
проф. Облокулов А.Р. (Бухара)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
д.м.н. Расулов С.К. (Самарканд)

Ташкент-2020

СОДЕРЖАНИЕ

1. **АБДУЛЛАЕВА М. И.** ЛИПОПЕРОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНИ ЖАДАЛЛИГИНИ ЎСИМЛИК ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ.....10
2. **АБДУРАХМАНОВА Н.,А., ИБРАГИМОВ А.Я., БОЛТАЕВА К.Ш., БЕКЧАНОВ Х.К.** ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЖЕЛЧЕГОННОГО СБОРА «ТРИФЛОС».....14
3. **АБДУХАЛИЛОВА Н.С., ИСКАНДАРОВА Ш.Ф., ИГАМБЕРДИЕВА Г. А.** “КУРМУФЕР” КАПСУЛАЛАРИНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ТАҲЛИЛИ.....20
4. **АЛИЕВА Г.В., ҚОБИЛОВ Ф.Б., РАССУЛОВА Н. К., БОБАЕВ И. Д., ЭЛОВА Н.А., ҚОБИЛОВ Ғ.У.** АНОР ПЎСТИ СПИРТЛИ ВА СУВЛИ ЭКСТРАКТЛАРИНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ.....25
5. **АМИНОВ С.Д., МАМАТОВА Н.А.**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ГОСПИТАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ФТОРХИНОЛОНОМ.....30
6. **ГОПУРОВА Г.Ф., ХОДЖАЕВА Н.И., СУЛТАНОВ Ш.Х.** РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРЫЙ ПОЛИМОРФНЫЙ ПСИХОЗ.....39
7. **ЗАРИПОВ А.А., ЕСИМБЕТОВ А.Т., БОТИРОВА З.М., ОМОНТУРДИЕВ С.З., ЖЎРАҚУЛОВ Ш.Н., УСМАНОВ П.Б.** N-24 АЛКАЛОИДИНИНГ ҚОН ТОМИР СИЛЛИҚ МУСКУЛ ҲУЖАЙРАЛАРИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ.....43
8. **ИСАДЖАНОВ М.С., ТУРЕЕВА Г.М., САИДОВ С.А.** L-КАРНИТИН ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ МЎЪТАДИЛ ТАРКИБИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ.....49
9. **КАРИМОВ Х.Я.,ИРИСМЕТОВ М.Э.,АЛИМОВ Т.Р.,ШЕВЧЕНКО Л.И., АХМАДЖОНОВ А.Н.,ЭШНАЗАРОВ О.Н.** ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОСМОДИУРЕТИЧЕСКОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ.....55
10. **КАРИМОВ Х.Я., САИДОВ С.А., САЛИЕВ А.Р.,ХАКБЕРДИЕВ Ж.К.** ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....67
11. **КАРИМОВ Х.Я., МУСАШАЙХОВА Ш.М., САЛОХИДДИНОВ З.С., БОБОЕВ К.Т.** ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ.....77
12. **КАРИМОВА Г.А.** ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДАРМОНАЛА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ.....86
13. **КАРИМОВА Р.Р., КОМИЛОВ Б.Ж.,АМИРОВ О.О., СОБИРОВА Х.Г.,ЭШБАКОВА К.А.,КАХОРОВ Б.А., КУЧБОЕВ А.Э.** АНТИГЕЛЬМИНТИК ХУСУСИЯТГА ЭГА ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТЛАРИНИНГ ҲАЙВОНЛАР ОШҚОЗОН-ИЧАК НЕМАТОДАЛАРИГА ТАЪСИРИ (IN VITRO).....91
14. **МИРЗАБЕКОВА Ф.Н. МАМАТИСАКОВА Г.А.** ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ЮНЫХ ПЛОВЦОВ.....95
15. **МУСАШАЙХОВ У.Х., КАРИМОВ Х.Я., САЛОХИДДИНОВ З.С., БОБОЕВ К. Т.** ПРОБЛЕМА ТРОМБОФИЛИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....100
16. **МУСТАФАКУЛОВ М.А., МУСТАФАКУЛОВА Н.Б., УРИШЕВА Ф.М., МАМАДАЛИЕВА Н.И.** САХАРНЫЙ ДИАБЕТ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА.....108
17. **МУХТОРОВ Ш.М., СУЯРОВ А.А., ХАТАМОВ Х.М., КИРЕЕВ В. В.** ЗНАЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....117

18. НАРМЕТОВА М.У. ПРОФИЛАКТИКА ФОЛИЕВО – ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....	125
19. ОБЛОҚУЛОВ А.Р., НАРЗИЕВ И.И., ЖАЛОЛОВА В.З., РАХМАТОВА М.Р., ЭЛМУРОДОВА А.А. COVID-19 НИНГ ДАВОЛАШ ИСТИҚБОЛЛАРИ.....	128
20. РАХИМОВА З.А., АГЗАМОВА Ш.Ю., АКРАМХОДЖАЕВА Н., БОБАЕВ И. Д., ЭЛОВА Н.А., ХУЖАМШУКУРОВ Н.А. ВИНО ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ҚОЛДИҚЛАРИДАН БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАРНИ ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ.....	138
21. СОХИБНАЗАРОВА Х.А., ЯКУБОВ И.Т., ЯКУБОВ М.Д., МИРАЛИМОВА Ш.М. БАКТЕРИОЦИНЫ КЛАССА II: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ.....	144
22. СЫРОВ В.Н., ХУШБАКТОВА З.А., ЮЛДАШЕВА Н.К., ЭГАМОВА Ф.Р., ЛЕВИЦКАЯ Ю.В., ЮСУПОВА С.М., ГУСАКОВА С.Д., САГДУЛЛАЕВ Ш.Ш. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКДИСТЕРОНОМ В НАТИВНОЙ И ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ СТРЕССОРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ.....	155
23. СЫРОВ В.Н., ХУШБАКТОВА З.А., ИСЛОМОВА Ж. И., МАХМУДОВА М.М., ЭГАМОВА Ф. Р., ЮСУПОВА С. М., БОБОЕВ И.Д. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАСТЕРОИДА ФИЗАНГУЛИДА И ПРЕДНИЗОЛОНА В УСЛОВИЯХ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС.....	161
24. ТОШТЕМИРОВА Ч.Т., САЙДАЛИЕВА Ф.А., НОРМАХАМАТОВ Н.С., РАМАЗОНОВА Ш.Ш., ДАВЕДОВ О.Ш. GENTIANA OLIVIERI GRISEV L ЎСИМЛИГИ СУЮҚ ЭКСТРАКТИНИНГ ДИУРЕЗГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ НАТИЖАЛАРИ.....	168
25. УСМАНОВ У.Х., ЗАЙНУТДИНОВ Х.С., ТЕМИРОВ .С., ИСЛАМОВА М. З. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО СБОРА И СУХОГО ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО НА ЕГО ОСНОВЕ	172
26. ХАСАНОВА М. А. ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ АВО В СЛЕДАХ ГЕМОЛИЗИРОВАННОЙ КРОВИ.....	180
27. ХАСАНОВА Н.А. ШАХСНИНГ ДАВОЛАНИШГА МУНОСАБАТИНИНГ ИЖТИМОЙ-ДЕМОГРАФИК ВА ТИББИЙ ОМИЛЛАРИ.....	184
28. ХАТАМОВ Х.М., СУЯРОВ А.А., КИРЕЕВ В.В., ФОЗИЛЖОНОВА М.Ш. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОЙ 4% КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ПРИ КОНТАКТНОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ.....	190
29. ХЎЖАНОВА Л.А., РАЖАМУРАДОВ З.Т., КАМОЛЛИДДИНОВ Ғ.Х. ТУРЛИ ОЗИҚЛАНИШ ТИПЛАРИ РАЦИОНЛАРИ БИЛАН ОЗИҚЛАНТИРИШНИНГ СИГИРЛАРНИ ГЕМАТОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА РЕЗИСТЕНТЛИГИГА ТАЪСИРИ.....	196
30. ШОДИЕВ Г.Б., РАЙИМОВ С.З., КАРИМОВА Р.А., БОТИРОВ Т.К., ПЎЛАТОВ М.М., НОРОВ А.Т. ЧЎКИШ ҲОЛАТЛАРИНИНГ СУД-ТИББИЙ АСПЕКТЛАРИ.....	203
31. ЮНУСОВА Х.М., АБДИЖАЛИЛОВА З.Х. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОК “АМБРОЛ” МЕТОДАМИ IN VITRO И IN VIVO.....	208

**COVID-19 КАСАЛЛИГИНИНГ ТАРҚАЛГАНЛИК ДАРАЖАСИ,
ИММУНИТЕТ ТУРЛАРИ ВА РЕСПУБЛИКАДА БУ
ЙЎНАЛИШДАГИ ДОЛЗАРБ ИЛМИЙ-ИШЛАР ЙЎНАЛИШЛАРИ**
Икромов Рустам Ниязович., Маматкулов Иброҳим Хомидович.

Санитария-эпидемиологик осойишталик Агентлиги,

Тошкент вакцина ва зардоблар илмий-тадқиқот институти

rustamjon.ikramov@minzdrav.uz

Республикаимиз Президенти томонидан COVID-19 пандемияси даврида мамлакатимиз иқтисодиётини яхшилаш, аҳолини муҳофаза қилиш йўлида бир қанча Фармонлар қабул қилинган ва унинг ижросини таъминлаш бўйича эса Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг қарорлари қабул қилинган. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 19 мартдаги “Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодиёт тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПФ-5969-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 3 апрелдаги “Коронавирус пандемияси даврида аҳоли, иқтисодиёт тармоқлари ва тадбиркорлик субъектларини қўллаб-қувватлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги ПФ-5978-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 23 мартдаги “Коронавирус инфекцияси тарқалишига қарши қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги 176-сон қарори шулар жумласидандир. Бундан ташқари, фан соҳасини янада ривожлантириш мақсадида, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 майдаги УП-3698 фармонига асосан Инновацион ривожланиш вазирлиги томонидан бюджет маблағлари ҳисобидан лойиҳалаштирилган стартап-лойиҳасида инсон организмдаги иммунитет тизимига таъсир этувчи маҳаллий препаратларни ишлаб чиқариш ва уларни амалиётга тадбиқ этиш белгиланган. Бу йўналишда аҳоли соғлигини сақлаш, инфекцион касалликларни олидини олиш, инсонлар иммунитетини кучайтириш йўлида республикаимизда олиб борилган илмий изланишлар натижаларида дори воситаларининг таъсир доирасини кенгайтириш борасидаги тавсиялар инобатга олинган.

Юқумли касалликлар орасида вируслар келтириб чиқарадиган касалликлар XX аср охири ва XXI аср бошларида энг кўп тарқалган инфекциялар бўлиб, дунёнинг глобал муаммосига айланди. Дунё ҳамжамияти, олимлар ҳозирги вақтда коронавирус инфекциясининг янги тури COVID-19 га қарши беморлар учун даво чораларини кашф этишда, соғлом одамларга нисбатан эса уларни касалланмасликлари бўйича турли вакциналарни қўллаб, инсон организми иммунитетини кўтариш мақсадида тинмай меҳнат қилишмоқда.

Бугунги кунга келиб коронагавирус касаллигига қарши вакциналар дунёдаги биронта ҳам давлатда халқ орасида кенг жиҳатда қўлланилиши бошланмаган. Бундай ҳолатларда нима қилиш керак эканлигини билиш

мақсадида Иммунология фанида иммунитетга берилган таърифларга муурожаат этамиз.

Иммунология хақида қисқача маълумот. Хўш, иммунитет – бу нима? Иммунитет (лотинчадан – бирон нарсдан халос, озод бўлиш, қутулиш) – тирик мавжудларнинг ўз бутунлиги ва биологик ноёблигини бузувчи “ЁТ” омиллардан химояланиши, қаршилиқ кўрсатиши, резистентлиги. Бу омиллар организм учун ирсий бегона бўлган кимёвий агентлар – антигенлар тутади. Фан соҳаси аниқлаганлиги бўйича организмни инфекцион агентлар ва бошқа ёт моддалардан химоя қилиш омиллари табиати учга бўлинади: (3).

1. Филогенетик иммунитет – анатомик ва физиологик белгилар билан таъминланиб, наслдан-наслга ўтадиган номахсус химоя омиллари ёки организмнинг номахсус резистентлиги. **Бу омиллар патоген агентлар билан биринчи бўлиб алоқа қилади**, шунинг учун уларнинг фаолияти хисобига одам организмнинг кўпгина юқумли касаллик кўзғатувчиларига чидамлилиги таъминланади.

2. Туғма иммунитет (турга хос, табиий) – бир биологик турнинг маълум бир патоген агентга нисбатан чидамлиги бўлиб, наслдан-наслга ўтади. Масалан, ит, қорамол, товукларнинг ўлат касаллиги кўзғатувчилари одамларга юқмайди, ўз навбатида одамлардаги захм, қизамиқ, вирусли гепатит, ОИТС кўзғатувчилари ҳайвонларда касаллик кўзғатмайди. Турга хос иммунитет узок йиллар давомида эволюция натижасида макроорганизм билан патоген микроорганизмларнинг ўзаро муносабати оқибатида вужудга келган.

3. Орттирилган иммунитет – хаёт давомида организм иммун системасининг ёт антигенлар билан таъсирлашуви хисобига юзага келадиган химоя бўлиб, наслдан-наслга ўтмайди. Орттирилган иммунитет табиий ва сунъий бўлади. **Табиий иммунитет** ўз навбатида яна иккига бўлинади: 1) табиий фаол иммунитет – юқумли касалликдан соғайгандан сўнг юзага келади; 2) табиий суст иммунитет – онадан йўлдош ва сут орқали ўтади. **Сунъий иммунитет** ҳам икки хил бўлади: 1) сунъий фаол иммунитет вакциналар билан эмлаганда ҳосил бўлади; 2) сунъий суст иммунитет – зардоб, қон, иммуноглобулин ва плазмалар юборилгандан сўнг юзага келади. Тўқима ва аъзоларни донордан реципиентга кўчириб ўтказишда ривожланадиган химоя **трансплантацион иммунитет** деб аталади. Бу химоя кўчириб ўтказилган тўқима ва аъзоларнинг битиб кетмаслигига ва уларнинг некрозга учрашига сабаб бўлади. Муайян тўқима ва аъзода маълум бир омилга қарши ривожланган химоя **маҳаллий иммунитет** деб аталади. Бу химоя сиртки иммун тизим аъзоларининг

фаоллиги ҳисобига юзага келади (Википедия). Коронавирус инфекцияси ЖССТ маълумотларига кўра дастлаб 2002 йилда атипик пневмония (SARS) мисолида дунёнинг 29 давлатига тарқалиб, 8096 одамга юқиб, 774 та (9,6%) касаллик юқтирган одамларнинг ўлимига сабаб бўлди; 2009 йилда чўчқа гриппи (H1N1) дунёнинг 214 давлатларига тарқалиб, 1 632 258 одамларга юқиб, 284500 (17,4%) касалланганларнинг ўлимига олиб келди; 2012 йили янги парранда гриппи (H7N9) дунёнинг 28 давлатларига тарқалиб, 2494 одамларга юқиб, 858 (34,4%) касалланганларнинг ўлими билан якунланди; 2013 йилда Яқин шарқ респиратор синдроми коронавируси (MERS) дунёнинг 3 давлатларига тарқаб, 1568 кишига юқиб, 616 (39,3%) касалланганларнинг нобуд бўлишига олиб келди; 2019 йилда коронавируснинг янги тури COVID-19 дунёда тарқалиши бошланиб, 2020 йилнинг 2 апрел кунига келиб 200 га яқин давлатларга тарқалди. Шу боис, ЖССТ нинг Бош Директори Тедрос Адханом Гебрейесусиб қуйидагиларни таъкидлади: “Беш ҳафта давомида касалликнинг янги ҳолатлари экспонент шаклида ошмоқда, ўлим ҳолатлари эса охириги ҳафта давомида икки мартабага ошди. Кейинги кунларда дунё миқёсида 1млн. тасдиқланган ҳолатни ва 50 минг ўлимни қарши оламиз”. Джонс Хопкинс Университети маълумотларига асосан эса 1.04.2020 йил ҳолатига касалланганлар сони 936000 ни, ўлганлар – 47200, тузалганлар эса 193000 ни ташкил этган. Бу рақамлар абсолют сонларда берилган бўлиб, касалликнинг ҳақиқий тарқалганлик даражасини ифодамай олмайди. Бу кўрсаткичга аниқ баҳо бериш учун тиббиёт математикаси – Эпидемиология фанига мурожаат этамиз. Унга кўра касалликни айнан қайси давлатда тарқалганлик даражасини баҳолаш учун, ўша давлатнинг 100 минг аҳоли сонига нисбатан тегишли рақамлар баҳо беради. Мисол тариқасида Джонс Хопкинс Университети маълумотларига асосан жаҳоннинг энг касаллик кўп учраган ва Ўзбекистон атрофидаги ҳақиқий эпидемиологик тарқалганлик даражасини 5 апрел 2020 йил ҳолатини тақдим этамиз (жадвал 1).

Жадвал 1

№	Наименование стран	Абсолютный показатель	Интенсивный показатель на 100 тысяч населения
1.	Испания	126168	271,9
2.	Италия	124632	209,8
3.	Франция	90848	139,7
4.	Германия	96092	117,0
5.	США	311544	96,00

6.	Армения	770	25,6
7.	Молдова	752	24,2
8.	Китай	82543	5,85
9.	Азарбайжон	521	5,4
10.	Беларусь	440	4,6
11.	Россия	4731	3,2
12.	Козоғистан	551	2,9
13.	Кирғизистон	144	2,2
14.	Ўзбекистан	298	0,87

Такдим этилган жадвалда 2020 йилнинг 5 апрел ҳолатига 14 та танлаб олинган давлатлар орасида касаллик энг кўп тарқалган давлат Испания – 100 минг аҳоли орасида 271,9 касаллик ҳолати аниқланган бўлса, энг кам касаллик тарқалган давлат – **Ўзбекистон - 100 минг аҳоли орасида 0,87 касаллик ҳолати аниқланган.**

2020 йил 25 июнь кунининг соат 07:00 ҳолатига келиб Ўзбекистон Республикасида қуйидагича статистик маълумотлар эпидемиологик ҳолатни 1-расм ифодалайди.

1-Расм

COVID-19 БЎЙИЧА МАЪЛУМОТ

Худуд номи	Қайд Этилган	Даволан- ганлар	Вафот этганлар
1. Қорақалпоғистон Республикаси	143	136	
2. Андижон вилояти	195 +1	181	
3. Бухоро вилояти	507	478	
4. Жиззах вилояти	5 +2	3	
5. Қашқадарё вилояти	183	6	
6. Навоий вилояти	280	223	
7. Наманган вилояти	297	265	4
8. Самарқанд вилояти	428	386	2
9. Сирдарё вилояти	Барча беморлар Тошкент шаҳрига ўтказилди		
10. Сурхондарё вилояти	75 +1	43	2
11. Фарғона вилояти	158	157	1
12. Хоразм вилояти	296	240	
13. Тошкент вил. ва Тошкент ш	4423 +85	2567	11
Жами:	6990 (+89)	4685	20

Худудлар номи	Қайд этилган	Даволанган	Даволанаётганлар		
- Қорақалпоғистон Республикаси	- 143	136	95%	7	5%
- Андижон	- 195	181	93%	14	7%
- Бухоро	- 507	478	94%	29	6%
- Жиззах	- 5	3	100%	2	40%
- Қашқадарё	- 183	6	3%	177	97%
- Навоий	- 280	223	80%	57	20%
- Наманган	- 297	265	89%	28	9%
- Самарқанд	- 428	386	90%	40	9%
- Сирдарё	-	Барча беморлар Тошкент шаҳрига ўтказилди			
- Сурхондарё	- 75	43	58%	30	40%
- Фарғона	- 158	157	100%	0	0%
- Хоразм	- 296	240	81%	56	19%
- Тошкент вил. ва Тошкент ш	- 4423	2567	59%	1845	41%
Республика бўйича	- 6990	4685	67%	2285	32%

Мазкур расмда берилган маълумотларга асосан Ўзбекистонда рўйхатга олинган беморлар орасида касалликдан тузалиш суърати 67% ташкил этган бўлса, касалликдан вафот этган фоизи (дунёда энг паст кўрсаткич) 0,29% ни ташкил этган.

Дунёнинг кўпчилик давлатларида касалликга қарши турли вакциналар яратилиб, уларнинг синовлари бошланган. Барчага маълумки, вакциналарнинг самарадорлигини ўрганишга бир-неча йил талаб этилади, чунки вакцина инсон организмини қанча вақт давомида касалликдан сақлай олиши жуда муҳим. Шу боис, бу давр давомийлигини, иммунитет тизимининг эса бошқа жавҳалари ҳам борлиги инобатга олсак, инсон организмнинг ички имкониятлардан фойдаланиш – вазиятдан чиқишнинг яна бир йўналишидир (1, 2, 3). Унда, нега шу даврда биз эпидемик жараёнга хужайра иммунитетни орқали таъсир этиб, табиат инсонга тақдим этган **филогенетик ёки туғма иммунитетнинг носпецифик хужайралари – макрофаглар хусусиятларини оширишга ҳаракат қилиб кўрмаймиз?** Ахир бундай препаратлар табиий маҳсулотлардан тайёрланиб, БФҚ лар сифатида Соғлиқни сақлаш вазирлигининг СЭО Агентлигида рўйхатга олинади.

Бу борада ЖССТ томонидан 2005 йилда қабул қилинган халқаро юридик ҳужжат - Халқаро тиббий-санитария қоидалари меъёрларининг бири-“43-модда Қўшимча тиббий-санитария чоралари”шундай ифодаланган: “1. Мазкур Қоидалар иштирокчи давлатларга тиббий-санитария чораларини аҳоли саломатлиги учун аниқ хавф-хатар ёки халқаро аҳамиятга эга жамият соғлиқни сақлаш соҳасидаги фавқулотта вазиятларга жавобан ўзларининг шу соҳадаги миллий қонунчилигига ва

халқаро ҳуқуқ бўйича мажбуриятларига мос равишда амалга оширишларига монелик қилмайди ва улар: **(а) саломатликни муҳофаза қилишнинг худди ЖССТ тавсияларидаги каби ёки унга қараганда юқорироқ даражасини таъминлайдилар;**” дея таъкидланган (5).

Демак, илмий жиҳатдан филогенетик ва туғма иммунитет даражасига таъсир этадиган маҳаллий препаратларни синовларини республикада ўтказишимиз талаб этилади. Бу борада Тошкент вакцина ва зардоблар илмий-тадқиқот институти, Санитария-эпидемиологик осойишталиги Агентлиги, Вирусология ИТИ, Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти олимлари билан Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш Вазирлиги 2020 йилнинг 24 апрел куни тасдиқлаган “Коронавирус инфекцияси профилактикаси, беморларнинг яқинлари ва мулоқотдагилари ўртасида олиб бориладиган тадбирлар” номли Услугий тавсияномани чоп этди. Ушбу рисола давлат томонидан молиялаштирилган, **стартап-лойихаси** доирасида тайёрланди. Унда таклиф этилган иммун тизимига таъсир этиш усули, COVID-19 касаллигидаги инфекция манбалари – клиник белгилари бўлмаган “ташувчиларни” жиловлашга қаратилган икки ёқлама шифрланган эпидемиологик синовларини ўтказишга асос бўлади. Шу мақсадда Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Санитария-эпидемиологик осойишталик Агентлигининг 2020 йилнинг 17 июн кунидаги “COVID-19 билан касалланган беморлар билан мулоқотда бўлганлар орасида касалликнинг профилактикаси тадбирларининг самарасини ўрганиш мақсадида плацебоназоратли икки ёқлама шифрланган эпидемиологик синовлар ўтказиш ҳақида” номли 45-сон буйруғи тасдиқланди.

Бундан ташқари, енгил ва ўрта-оғир беморларни даволашда вирусга қарши препаратларни, тайёр иммуноглобулинларни тўғридан-тўғри ўпка тўқимасига етказишга мўлжалланган услубларни, тромблар ҳосил бўлишини даволовчи дори-дармонларни яратиб уларни ишлаб чиқариш ўзбек олимларининг тезкор ҳал этиши лозим бўлган илмий йўналишлар қаторида бўлиши шарт.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Гариб. Ф.Ю., Ризопулу А.П. Использование Т-регуляторных клеток хозяина в стратегии иммунной инвазии патогенов (Обзор). Биохимия, М., 2015, том 80, вып.8, с. 1141-1159.
2. Игнатов П.Е. // Иммуитет и инфекция. Возможности управления. – Москва, 2002. - 350 с.
3. Микробиология, Иммунология, Вирусология: Тиббиёт институтларининг талабалари учун дарслик / Муаллифлар: И. Муҳамедов, Э. Эшбоев, М. Зокиров ва бошқ.- Т.:/ “Ўзбекистон миллий энциклопедияси”, 2002.-520 бет.
4. Халқаро тиббий-санитария қоидалари. 2005 йил, 2-нашри.(86 б.) 38-б.

**ЛИПОПЕРОКСИДЛАНИШ ЖАРАЁНИ ЖАДАЛЛИГИНИ
ЎСИМЛИК ПРЕПАРАТЛАРИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯЛАШ****Абдуллаева Машхура Икромжонова***Тошкент тиббиёт академияси*mashhura.ikromjonovna@mail.ru**Калит сўзлар.** Этанол, МДА, каталаза, ўсимлик препаратлар.

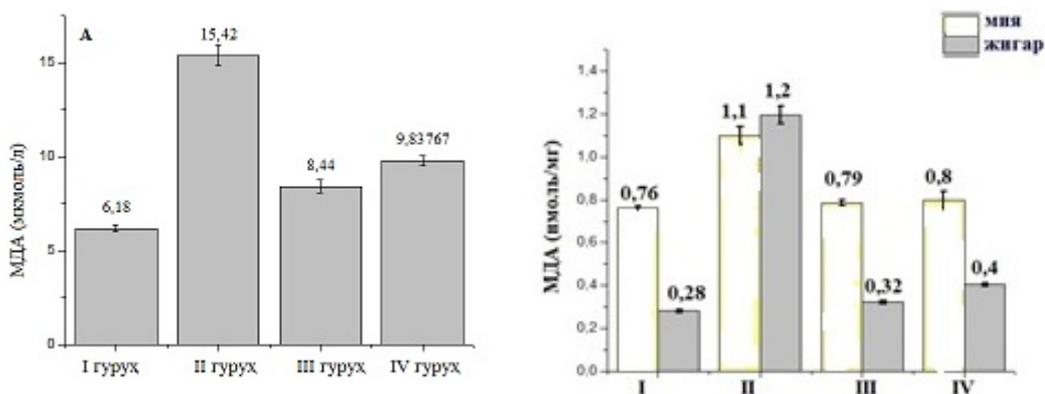
Кириш. Сурункали этанолни қабул қилиш этанол метаболизмида цитохром Р450 иштирокини кучайтиради ва ҳосил бўлган эркин радикаллар хужайра мембранасининг шикастланиши, апоптоз содир бўлиши ва оксидатив стресс жараёнини чақиритиши мумкин. Бу эса организмда этанол таъсирида липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнининг фаоллашуви натижасида содир бўладиган биокимёвий ўзгаришларни тушунтириш учун асос бўлади.

Ишнинг мақсади. Ўсимлик препаратларининг этанол билан захарланиш шароитида липопероксидация жараёнига ва каталаза фаоллигига таъсирини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Этанол билан захарланишда бош мия ва жигарда липопероксидация жадаллигига ўсимлик препаратларининг таъсирини ўрганиш учун карсил препарати ва Ўсимлик моддалари кимёси институти ходимлари томонидан *Geranium saxatile* ўсимлидан ажратиб олинган проантоцианидин танлаб олинди. 52 та каламушда 28 кун мобайнида сурункали алкоғолдан захарланиш моделлаштирилди, қолган каламушлар интакт (1чи гуруҳ) гуруҳни ташкил этди ва уларга худди шу миқдордаги дистилланган сув ошқозон орасига юборилди. 21-кундан бошлаб сурункали алкоғол интоксикацияси моделлаштирилган каламушлар 3 гуруҳларга ажратилди ва даво муолажалари олиб борилди: 2 чи гуруҳ – “даволанмаган” каламушлар; 3 чи гуруҳ – “асосий” гуруҳ бўлиб, ушбу гуруҳга проантоцианидинли бирикма 100 мг/кг миқдорда ошқозонга зонд орқали юборилди; 4 чи гуруҳ – “қиёсий” гуруҳга карсил препарати 100 мг/кг миқдорда ошқозонга зонд орқали юборилди. Бош мия ва жигар гомогенатларида МДА миқдори ва каталаза фаоллиги аниқланди. Малон диалдегиди миқдори тажриба ҳайвонларининг қон зардоби ва тўқима гомогенатларида Л.И. Андреева ва бошқаларнинг [1], 2-3 диен боғларига эга бўлган тўйинмаган ёғ кислоталарининг перекисли оксидланишидан ҳосил бўлган малон диалдегиди билан тиобарбитурат кислотанинг ўзаро таъсирига асосланган усули бўйича аниқланди. Каталаза фаоллиги Коралюк М.А. ва бошқаларнинг водород перекиснинг молибден тузлари билан сариқ рангли бирикма ҳосил қилишига асосланган усули ёрдамида аниқланди [3]. Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш Excell ва OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакетини қўллаган ҳолда статистик ишлаб чиқилди.

Натижалар ва муҳокама. Этанол ва унинг метаболитларининг токсик таъсири хужайралар мембранасининг структур-функционал бирлигининг бузилишига олиб келувчи липопероксидация жараёнининг

жадаллашиши билан боғлиқ. Бу механизмни тушунтириш мақсадида, биз ЛПО жараёнининг охириги маҳсулоти МДА миқдорини қон зардобиди, мия ва жигар тўқималарида аниқладик. Бизнинг тажрибамизда этанол билан захарланган ҳайвонлар гуруҳида МДА миқдорининг интакт ҳайвонларга нисбатан қон зардобиди, жигар ва мия тўқимасида ортиши яққол намоён бўлди (1-расм). Жумладан, қон зардобиди МДА миқдорининг ортиши интакт каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 2,46 мартаба ортиб $15,42 \pm 0,53$ нмоль/млга тенг бўлса, карсил ва янги проантацианидин дори воситалар таъсирида даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан билан даволанган гуруҳларда ушбу кўрсаткич 1,77 ва 1,83 мартаба пасайди ва $9,84 \pm 0,26$ ва $8,44 \pm 0,36$ нмоль/мг оқсил ташкил этди. Жигар тўқимасида МДА миқдори даволанмаган гуруҳда 4,29 мартаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишонарли $1,19 \pm 0,04$ нмолгача кўтарилди. Карсил ва янги модда билан даволаш эса бу кўрсаткични даволанмаган гуруҳнигача нисбатан 3,75 ва 4 мартаба камайтирди ва МДА миқдори $0,40 \pm 0,008$ ва $0,32 \pm 0,009$ нмоль/мг оқсил ташкил этди. Мия тўқимасида ҳам биз ижобий ўзгаришларни кузатдик. Жумладан, агар даволанмаган гуруҳда МДА миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичига нисбатан 1,45 мартаба ортган бўлса ва $1,10 \pm 0,04$ нмоль/мг оқсилгача кўтарилган бўлса, карсил ва янги проантацианидинларни қўллаганимизда МДА миқдори 1,37 ва 1,39 мартаба, яъни $0,80 \pm 0,04$ ва $0,79 \pm 0,01$ нмоль/мг оқсилгача камайди. Шунини айтиш жоизки, агар мия тўқимасида улар интакт ҳайвонлар кўрсаткичларигача пасайган бўлса, жигар тўқимасида ва қон зардобиди бир мунча юқориликгача сақланиб қолди.

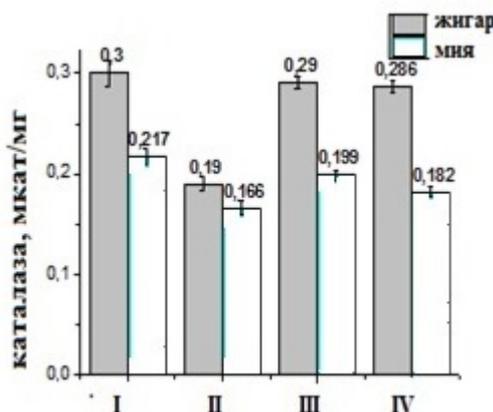


1-расм. Сурункали алкоголь интоксикацияси фармакотерапиясида қон зардобиди (А), жигар ва мия гомогенатларида МДА миқдоринг ўзгариши, $M \pm m$, $n=6$

Адабиётларда кўрсатилишича, алкоголь таъсирида синаптосомаларда липидларнинг пероксидланиш жараёни фаоллашуви [4] ва шунингдек, алкоголь таъсирида алкоголик беморларда қонда МДА миқдорининг ортиши аниқланган [5]. Бизнинг тадқиқотларимиз ҳам юқоридаги фикрларни тасдиқлайди.

Этанолни сурункали истеъмол қилиш антиоксидант тизим фаолиятидаги дисбаланс келтириб чиқариши ҳам тажрибамизда ўз

исботини топди (2-расм). Жумладан, мия ва жигар тўқимасида каталаза фаоллиги сурункали этанол билан захарланган каламушлар гуруҳида 1,57 ва 1,3 маротаба интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан пасайган, яъни жигар тўқимасида $0,30 \pm 0,012$ мкат/мг оксилдан $0,189 \pm 0,007$ мкат/мг оксилгача, мия тўқимасида эса $0,216 \pm 0,008$ мкат/мг оксилдан то $0,166 \pm 0,007$ мкат/мг оксилгача пасайган. Даволанган каламушларди эса фермент фаоллиги интакт каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашганини кўрдик. Жумладан, карсилни ёки проантацианидинларни киритилиши фермент фаоллигини даволанмаган каламушлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан қон зардобиди 1,07 ва 1,09 маротаба; жигарда 1,51 ва 1,54 маротаба; мияда 1,08 ва 1,14 маротаба оширди.



2-расм. Сурункали алкоголь интоксикацияси фармакотерапиясида жигар ва мия гомогенатларида каталаза фаоллигининг ўзгариши, $M \pm m$, $n=6$

Каталаза антиоксидант сифатида таъсир қилувчи ва ЛПО маҳсулотларига қарши ҳимоя тизимида муҳим вазифа бажарувчи ферментдир. Кўпгина тадқиқотларда каталаза фаоллигини сурункали алкоголь истеъмол қилганда сезиларли пасайиши аниқланган [2; 6.]. Антиоксидант тизим ферментларидан бири бўлган каталаза фаоллигининг этанол билан захарланишда ўзгариши ЛПО маҳсулотлари ва кислороднинг фаол шакллари ортиқча миқдорда ҳосил бўлиши туфайли ферментнинг фаол группалари модификацияси, молекуласининг конформацион ўзгаришлари ва уларнинг деградацияси бўлишидан далолат беради [7.]. Айниқса супероксид радикали каталазани кучли ингибирловчиси ҳисобланади.

Шундай қилиб, этанолни липидларнинг пероксидланиш кўрсаткичлари ва каталаза фаоллигига таъсирини коррекция қилишда антиоксидант хусусиятга эга бўлган проантацианидинлар гуруҳига кирувчи янги модда билан даволанган гуруҳларда МДА миқдорининг пасайиши, каталаза фаоллигининг ортиши эса бошқа карсил билан даволанган гуруҳларга нисбатан юқори бўлди.

ХУЛОСА

1. Сурункали этанол билан захарланиш шароитида бош мия ва жигарда липидларнинг перекисли оксидланиш жараёни жадаллашиши кузатилади.

2. Сурункали этанол билан захарланиш шароитида карсил препарати ва проантацианидинни қўлланиши бош мия ва жигарда МДА микдорининг камайишига ва каталаза фаоллигининг ортишига олиб келади.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Андреева Л. И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.41-43.

2. Барышева Е.С., Судакова Э.А. Изучение влияния этанола на активность каталазы, структуру геномной днк и морфофункциональное состояние тканей у крыс-самок в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С.27-30.

3. Коралюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Определение активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

4. Analia G.K., Gabriela M., Analia C., Paulina L., Juanita B., Silvia L.A. Free radical production and antioxidant status in brain cortex non-synaptic mitochondria and synaptosomes at alcohol hangover onset // Free Radical Biology and Medicine. – 2017. – V.108. – P.692-703.

5. M-Ch. Huang., Ch-H. Chen, F-Ch. Peng, Sh-H. Tang., Ch-Ch. Chen. Alterations in Oxidative Stress Status During Early Alcohol Withdrawal in Alcoholic Patients // J Formos Med Assoc. – 2009. – V.108(7). – P.560-569.

6. Olufunke O.D., Oluwole B.A., Edidiong N.A. Alcohol-induced testicular oxidative stress and cholesterol homeostasis in rats – The therapeutic potential of virgin coconut oil // Middle East Fertility Society Journal. – 2012. – V.17. – P.122-128.

7. Rhoads D.E., Contreras C., Fathalla S. Brain Levels of Catalase Remain Constant through Strain, Developmental and Chronic Alcohol Challenges // Enzyme Research. – 2012. – P.1–6.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ РАСТИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Абдуллаева Машхура Икромжоновна

Тошкент тиббиёт академияси

mashhura.ikromjonovna@mail.ru

Изучены содержания МДА (малоновый диальдегид) и активности каталазы в гомогенате головного мозга и печени и влияние растительных препаратов на них в условия алкогольного поражения.

Уровень МДА возрастал при отравлении этанолом в мозге и печени, а активность каталазы снизилась. Фармакотерапия хронического алкогольного поражения головного мозга и печени проантацианидином и карсилом приводит к снижению содержания МДА и повышению активности каталазы. Полученные данные свидетельствуют о наличии антиоксидантных свойств использованных соединений.

Ключевые слова.Этанол, МДА, каталаза, растительные препараты.

SUMMARY
**CORRECTION OF THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION
IN THE BRAIN AND LIVER BY HERBAL PREPARATIONS AT
ALCOHOL INTOXICATION**

Abdullayeva Mashhura Ikromjonovna

Tashkent medical academy

mashhura.ikromjonovna@mail.ru

It has studied the concentration of MDA and catalase activity in the homogenate of the brain and liver and the effect of herbal preparations on them under conditions of alcoholic damage.

MDA levels increased with ethanol poisoning in the brain and liver, and catalase activity decreased. Pharmacotherapy of chronic alcoholic damage with proanthocyanidin and karsil leads to decrease the concentration of MDA and increase catalase activity. The result indicate the presence of antioxidant properties of this preparations.

Key words: Ethanol, MDA, catalase, herbal preparations.

УДК 615.322:615.076.7

**ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ И
АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ СУХОГО ЭКСТРАКТА
ЖЕЛЧЕГОННОГО СБОРА «ТРИФЛОС»**

**Абдурахманова Наргиза Абдумаджидовна, Болтаева Клара
Шамуратовна, Ибрагимов Абдулла Якубович, Бекчанов Хамдам
Кузиевич**

Ташкентский фармацевтический институт

nargiza_24.10.1975@mail.ru

Ключевые слова. Контроль качества, безопасность, микробиологическая чистота, фитопрепараты, сухой экстракт, желчегонный сбор, антимикробная активность.

Введение. Лекарственные препараты, получаемые из растений, занимают достойное место среди средств профилактики и лечения многих заболеваний. Повсеместное распространение многих лекарственных растений, дешевизна получаемых из них препаратов и высокая физиологическая активность комплекса биологически активных (действующих) веществ - все это не может не привлекать внимание исследователей. Поэтому, одной из актуальных проблем медицинской и биологической науки является поиск новых источников лекарственного растительного сырья, способных расширить сырьевую базу и обновить ассортимент лекарственных средств растительного происхождения.

По требованиям ТУ 42-01:2002 «Стандарты качества ЛС. Основные положения» и «Основных показателей качества и методы контроля, включаемые в нормативно-техническую документацию. Методические указания по разработке проектов нормативно-технической документации на лекарственные средства, представляемые на регистрацию в РУз 01-97.» при составлении Фармакопейной статьи на сухой экстракт желчегонного

сбора требуется определение микробиологической чистоты сухого экстракта с целью обеспечения безопасности препарата [1].

На современном этапе развития фармацевтического производства, обязательным является соблюдение правил надлежащей производственной практики (GMP), что приводит к ужесточению подходов контроля качества субстанций и лекарственных препаратов. В фармацевтической отрасли существует система обеспечения качества лекарственных средств и одним из наиболее важных параметров, характеризующих качество любой субстанции и лекарственных форм, является его микробиологическая чистота [2,3].

Цель исследований. Изучение микробиологической чистоты и антимикробной активности сухого экстракта желчегонного сбора «Трифлос» с целью характеристики качества отечественного сырья.

Материалы и методы. Испытание на микробиологическую чистоту согласно требованиям ГФ XI, вып. 2, стр. 193 и изменениях №2 [4,5] включало количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявление определенных видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо в нестерильных лекарственных средствах.

Согласно требованиям Государственной Фармакопеи XI, вып. 2, стр. 193 и изменениям №2., лекарственные средства растительного происхождения в зависимости от способа применения разделяются на категории 3 и 4. Для них установлены пределы допустимых микробиологических норм определенных групп микроорганизмов, такие как: общее число бактерий (ОЧБ) и общее число грибов (ОЧГ), а также наличие *Escherichia coli*, *Salmonella* и энтеробактерии [4, 5], (табл. 1).

Таблица 1.

Требования к микробиологической чистоте субстанций и вспомогательных веществ для производства лекарственных препаратов

Субстанции, вспомогательные вещества	Рекомендуемые требования
Категория 3Б. Субстанции природного происхождения (растительного, животного или минерального) для производства нестерильных лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^4 КОЕ в 1 г или в 1мл. • Общее число грибов – не более 10^2 КОЕ в 1 г или в 1 мл. • Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г или в 1 мл. • Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г или в 10 мл. • Отсутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г или в 1 мл. • Энтеробактерий – не более 10^2 КОЕ в 1 г или в 1 мл.

Согласно данной классификации, сухой экстракт желчегонного сбора «Трифлос» относится к категории 3 Б – субстанции природного

происхождения (растительного, животного или минерального) для производства нестерильных лекарственных препаратов

Испытание на микробиологическую чистоту проводили официальным двухслойным агаровым методом в чашках Петри диаметром 90-100 мм. Образец сырья в количестве 10 г суспендировали в фосфатном буферном растворе (рН 7.0) так, чтобы конечный объем суспензии был 100 мл.

Определение общего числа бактерий. Приготовленную суспензию образца вносили в каждую из двух пробирок с 4,0 мл расплавленной и охлажденной до температуры от 45⁰ до 50⁰С тиогликолевой среды. Быстро перемешивали содержимое пробирки и переносили в чашку Петри, содержащую 15-20 мл соответствующей питательной среды. Быстрым покачиванием чашки Петри равномерно распределяли верхний слой агара. После застывания среды чашки переворачивали и инкубировали в течение 5 суток при температуре 35⁰С. Посевы просматривали ежедневно. Через 48 ч и окончательно через 5 суток подсчитывали число бактериальных колоний на двух чашках, находили среднее значение и, умножая на показатель разведения, вычисляли число микроорганизмов в 1 г образца. Для получения достоверных результатов учитывали только те чашки, на которых выросло от 30-300 колоний.

Определение общего числа грибов. Испытание проводили описанным выше агаровым методом, используя среду Сабуро. Посевы инкубировали в течение 5 суток при температуре от 25 до 32,5⁰С. Через 72 ч и окончательно через 5 суток подсчитывали общее число колоний дрожжевых и плесневых грибов на двух чашках, находили среднее значение и, умножая на показатель разведения, т.е. на 10, вычисляли число грибов в 1 г образца. На чашке учитывали все колонии грибов, даже если их число менее 30.

Для выявления и идентификации бактерий семейства Enterobacteriaceae образец сырья в количестве 10,0 г вносили в 100 мл питательной среды №3, перемешивали и инкубировали при температуре от 30 до 35⁰С в течение 24-48 ч. Принимая во внимание наличие роста, делали пересев петлей на среды №4 (агар Эндо) и №5 (висмут сульфит агар), разлитые в чашки Петри. Посевы инкубировали при температуре от 30 до 35⁰С в течение 24-48 ч. Поскольку после инкубации на средах №4 и №5 не наблюдалось колоний, соответствующих морфологической характеристике бактерий семейства Enterobacteriaceae, сделали вывод об отсутствии их в исследуемом образце.

Далее были проведены исследования по выявлению бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* образец сырья в количестве 10 г вносили в 100 мл питательной среды №8, перемешивали и инкубировали при температуре от 30 до 35⁰С в течение 24-48 ч. Отмечая наличие роста, делали пересев петлей на среды №9 и №10, разлитые в чашки Петри. Посевы инкубировали при температуре от 30 до 35⁰С в течение 24-48 ч. После инкубации на средах №9 и №10 были обнаружены

колонии микроорганизмов, соответствующих морфологической характеристике бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, что свидетельствовало об отсутствии их в исследованном образце сырья. Результаты испытаний обобщены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели микробиологической чистоты сухого экстракта желчегонного сбора

Показатели	Требования нормативных документов (ГФ XI, вып.2, с 193.)	Результаты анализа	Соответствие требованиям НД
Общее число аэробных бактерий (в 1г образца)	Не более 10^3 (суммарно)	500 КОЕ	Соответствует
Общее число дрожжевых и плесневых грибов (в 1г образца)	Не более 10^2 (суммарно)	100 КОЕ	Соответствует
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i>	Должны отсутствовать	Отсутствуют	Соответствует

Так как в желчегонном сборе присутствует ромашка аптечная, эфирное масло которой обладает дезинфицирующим и противовоспалительными свойствами, ослабляя боли и нормализуя нарушенные функции желудочно-кишечного тракта, а хамазулен и матрицин к тому же ослабляют аллергические реакции, также в сбор входит пижма ложнотысячелистниковая, эфирное масло которой также обладает бактерицидной активностью, сочли необходимым определить, как дополнительную фармакологическую эффективность - антимикробную активность сухого экстракта.

Методика определения. Изучение антимикробной активности сухого экстракта желчегонного сбора “Трифлос” проводились совместно с сотрудниками бактериологической лаборатории Ташкентского государственного стоматологического института. Исследования проводились согласно требованиям ГФ XI [4] и “Руководства по контролю качества лабораторных исследований” (Ташкент, 2000). Антимикробную активность определяли по чувствительности тест – культур микроорганизмов методом диффузии в плотной питательной среде (“Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам” МУК 4.2.1890-04 РФ). В чашки Петри, установленные на столиках со строго горизонтальной поверхностью, разливали по 15,0 мл.

3,0% мясопептонного агара (МПА) [2]. После застывания агара чашки подсушивали в термостате, затем в каждую чашку наливали по 5 мл 1,5% МПА смешанного с тест - культурой. Количество последней брали из расчёта 20 млн. клеток на 1 мл. среды. Если культура представляет собой суспензию вегетативных клеток, то температура расплавленной среды, в которую вносят тест -микроб, должна быть (49 ± 1) С, при использовании суспензии спор - $65 - 79$ °С, к среде следует добавить такое количество суспензии вегетативных клеток или спор, которое обеспечивает оптимальный рост тест - микроба и четкость зон угнетения его роста [3].

Шесть стерильных цилиндров единого размера и массы, высотой $(10,0 \pm 0,1)$ мм и внутренним диаметром $(6,0 \pm 0,1)$ мм, из нержавеющей стали или алюминия расставляли на поверхности засеянной среды на равном расстоянии друг от друга и от края чашки. В цилиндры или лунки каждой чашки вносили равные объемы рабочих растворов контрольного и испытуемого образцов. Основные растворы контрольных и испытуемых образцов готовили в стерильных растворителях с концентрацией 1 мг/мл. Для уменьшения влияния колебаний во времени между закапыванием растворов, используемых в опыте, после их внесения выдерживали чашки при комнатной температуре в течение 1 - 2 ч. Затем чашки инкубировали при температуре (36 ± 1) °С в течении 16-18ч.

Диаметры зон угнетения роста тест-микроба при помощи соответствующих приборов измеряли с точностью до 0,1мм [4].

Использовали среду Сабуро для *Candida albicans*, мясо-пептонный агар для *St.aureus* и *St.epidermidis* и др., среду Эндо для *E.coli*.

Результаты и обсуждение. Были получены следующие результаты - диаметры зоны (мм.) угнетения роста микроорганизмов: *Candida albicans* - 0 мм, *St.aureus*—10,0 мм, *St.epidermidis*- 7,0 мм *St.saprofiticus* 22,0 мм, *Str.piogenis* 15,0 мм, *E.coli*-15,0 мм, *Prot. vulgaris* 0 мм, *Klebsiella* 28,0 мм, *Ps.aerugenosa* 12,0 мм, *Actinomycet* 17.0 мм.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что изучаемый сухой экстракт из желчегонного сбора обладает выраженной противомикробной активностью в отношении грамположительных стафилококков, стрептококков, некоторых грамотрицательных энтеробактерий и условно патогенных микроорганизмов.

ВЫВОДЫ

1. Исходя из полученных данных, можно заключить, что изучаемый сухой экстракт из желчегонного сбора в полной мере соответствует требованиям, предъявляемым к субстанциям природного происхождения (растительного, животного или минерального) для производства нестерильных лекарственных препаратов в отношении его микробиологической чистоты.
2. Сухой экстракт желчегонного сбора «Трифлос» обладает выраженной противомикробной активностью в отношении некоторых грамотрицательных энтеробактерий, актиномицетов и грамположительных стафилококков, стрептококков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ТУ 42-01:2002 «Стандарты качества ЛС. Основные положения».
2. Арзамасцев А. П., Титова А. В. Особенности системы стандартизации субстанций в условиях рыночной экономики // Ремедиум. Москва, 2006. № 9. С. 57-59.
3. Гунар О. В. Методологические основы совершенствования системы микробиологического контроля качества лекарственных средств: Автореф. дисс. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2009.- 48 с.
4. Государственная Фармакопея XI изд., 2. ,1989. С. 187.
5. Письмо от 29 октября 2001 года N 291-22/144 Об Изменении N 2 к статье Государственной фармакопеи XI изд. "Методы микробиологического контроля лекарственных средств"

РЕЗЮМЕ

“ТРИФЛОС” ЎТ ХАЙДОВЧИ ЙИҒМАСИ ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИНГ МИКРОБИОЛОГИК ТОЗАЛИГИ ВА АНТИМИКРОБ ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

**Абдурахмонова Наргиза Абдумажидовна, Болтаева Клара
Шамуратовна, Ибрагимов Абдулла Якубович, Бекчанов Хамдам
Кузиевич**

Тошкент фармацевтика институти

nargiza_24.10.1975@mail.ru

“Трифлос” ўт хайдовчи йиғмаси қуруқ экстрактивинг микробиологик тозалиги ва антимикроб фаоллиги ўрганилди. Ўрганиш натижаларига кўра “Трифлос” ўт хайдовчи йиғмаси қуруқ экстракти МҲ да микробиологик тозалikka кўйилган талабларга жавоб беради ҳамда баъзи бир грамманфий энтеробактерияларга ва граммусбат стафилококклар, стрептококкларга қарши юқори антимикроб фаолликка эга.

Калит сўзлар. Сифатли бошқариш, хафсизлик, микробиологик поклик, фитопрепаратлар, қуруқ экстракт, холеритик тўшам, микробларга қарши фаоллик.

SUMMARY

STUDY OF MICROBIOLOGICAL PURITY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF CHOLAGOGIC HERBAL TEA “TRIFLOS”

**Abdurakhmonova Nargiza Abdumajidovna, Boltaeva Klara
Shamuratovna, Ibragimov Abdulla Yakubovich, Bekchanov Khamdam
Kuzievich**

Tashkent Pharmaceutical Institute

nargiza_24.10.1975@mail.ru

Microbiological purity and antimicrobial activity of dry extract of cholagogic herbal tea “Triflos” were studied. As a result of study, it was found that the dry extract of cholagogic herbal tea “Triflos” meets the requirements of normative documentation to microbiological purity and has the high antimicrobial activity against certain gram-positive enterobacteria and gram-positive staphylococci and streptococci.

Keywords. Quality control, safety, microbiological purity, phytopreparations, dry extract, choleric collection, antimicrobial activity.

УДК 615.322:615.076.7

**“КУРМУФЕР” КАПСУЛАЛАРИНИНГ МИКРОБИОЛОГИК
ТАҲЛИЛИ**

**Абдухалилова Нилуфар Сабировна¹, Искандарова Шохиста
Фехрузовна¹, Игамбердиева Гузаль Алишеровна²**

*Тошкент фармацевтика институти., “Дори воситаларини стандартлаш
илмий маркази” МЧЖ*

[Iskandarova.shakhista@mail.ru](mailto: Iskandarova.shakhista@mail.ru) nilufar-1987@bk.ru

Калит сўзлар: узун куркума, сассиқ каврак, капсула, микробиологик тозалик, сифат назорати, озуқа муҳити, элма, колония ҳосил қилиш бирлиги.

Кириш. Ҳозирги кунда капсула дори шаклига бўлган талабнинг ортишига уларнинг юқори биосамарадорликка эга эканлиги ва ушбу афзалликлари сабаб бўлмоқда. Капсулалар чиройли ташқи кўриниши, қабул қилишнинг осонлиги, танланган муҳитда эрувчанлиги, такрибидаги таъсир қилувчи моддаларнинг аниқ дозаланганлиги, капсула қобиғидан кислород, газ, учувчан моддаларнинг кирмаслиги, осон оксидаланувчи ва гигроскопик қуруқ экстрактларни сақлашда қулайлигини ошириб, ноҳуш таъм ва хидни беркитиши кабиларни мисол қилиш мумкин. Шунингдек, капсулаларнинг керакли хазм қилиш органида эриши ва узок муддатли таъсири, аниқ дозаланиши, уларни тайёрлаш ва ишлаб чиқариш тўлиқ механизацияланганлиги ҳамда автоматлаштирилганлиги алоҳида аҳамиятга эга [1].

Маълумки ишлаб чиқариш жараёнида стерилланмайдиган дори воситалари (таблетка, капсула, гранула, эритмалар, экстрактлар, қиёмлар, суртмалар ва б.) ни микробиологик таҳлили олиб борилиши талаб этилади [2,3]. Таркибида узун куркума ва сассиқ каврак қуруқ экстрактлари тутган капсулалаланган биологик фаол қўшимчанинг микробиологик таҳлили унинг асосий сифат кўрсаткичларидан бири ҳисобланади.

Ишнинг мақсади: Юқоридаги маълумотларни инобатга олинган ҳолда ўз таркибида узун куркума ва сассиқ каврак қуруқ экстрактлари сақлаган “Курмуфер” капсулаларининг микробиологик тозалигини ўрганиш бўлиб ҳисобланади.

Тажриба қисми

Материаллар ва услублар. Таркибида узун куркума, сассиқ каврак қуруқ экстрактларини сақлаган “Курмуфер” капсула намуналари ўрганилди. Тадқиқотлар “Dori vositalarini standartlash ilmiy markazi” МЧЖ нинг микробиологик лабораториясида олиб борилди.

Тадқиқотлар Х I ДФ 2 нашр, 193 саҳифа ва 2-сон ўзгартиришларда келтирилган усуллар асосида олиб борилди [4,5]. Унга кўра дори воситалари таркиби, ишлатилиши бўйича категорияларга ажратилади. Курмуфер капсулаланган биологик фаол қўшимчаси 3 Б категорияга яъни

ичиш учун мўлжалланган, табиий хомашёлардан тайёрланган дори воситаларига тегишли бўлиб микроблар билан зарарланиш меъёрлари қуйдаги жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Категория	Препаратлар	Талаб қилинадиган кўрсаткич
З Б	Ичиш учун мўлжалланган, табиий хомашёлардан тайёрланган дори воситаларида рухсат этиладиган микроблар сони	- Аэроб микроорганизмларнинг умумий миқдори -1г (мл) да 10^2 КХБ дан кам; - Замбуруғларнинг умумий миқдори -1г (мл) да 200 дан кўп эмас; -1г (мл) да энтеробактерияларнинг 100 дан кўп эмас -1г (мл) да <i>Escherichia coli</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> нинг бўлмаслиги; -10г (мл) да <i>Salmonella spp.</i> нинг бўлмаслиги;

Микробиологик таҳлилни олиб бориш учун 2-жадвалда келтирилган озуқа муҳитларидан фойдаланилди.

2-жадвал

Озуқавий муҳит	Тавсифи
Моссел бульони	Энтеробактериялар ва бошқа турдаги бактерияларни аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Соя казеинли булонь №8	Аэроб бактериялар, ичак тайёқчаларини аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Мак-Конк бульони №3	Ичак тайёқчаларини аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Раппопорт – Вассилиадис бульони	Сальмонеллаларни аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Висмут-сульфитли агар (ёки № 5 рақамли озуқа муҳити)	Сальмонеллаларни аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Цетримидли агар; №16 рақамли озуқа муҳити	<i>P. aeruginosa</i> ларни аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Маннит-тузли агар	<i>P. aeruginosa</i> ларни аниқлаш учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Сабуро бульони	аччитқи ва моғор замбуруғлари учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон
Агар-сабуρο глюкозали	аччитқи ва моғор замбуруғлари учун озуқа муҳити, қурук, “НІМEDIA” Ҳиндистон

Тажрибалар намуналарнинг ифлосланишини олдини олиш мақсадида асептик шароитларда олиб борилди.

Энтеробактериялар ва бошқа турдаги бактерияларни аниқлаш. Тажрибалар стерилланган Петри косачасида икки қатламли усулда олиб борилди. 10 г ўлчаб олинган намуналар, рНи 7 га тенг фосфатли буфер эритма билан 100 мл ҳажмгача суюлтирилди ёки аралаштирилди [6]. Экмалар $(22,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ ҳароратда, 2 соат инкубация қилинди. Инкубациядан сўнг микроорганизмларни мавжудлиги кузатилса 100 мл ли Моссел бульонили озуқа муҳитига экилди. 24-48 соат стандарт шароитларда инкубация қилинди. Агар ўсмалар кузатилса бактериологик илгакда Моссел агарига экилди.

Аэроб бактерияларнинг миқдорини аниқлаш. Стерилланган, диаметри 90 мм ли, Петри косачасига 1мл ўрганилаётган намуналар солинди. 15-20 мл $(42,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ ҳароратгача эритиб, совутилган стерилланган агарли озуқавий муҳити солинди ва тезда аралаштирилди. Совиган экмалар агарли косачалар тескари ўгирилди ва инкубация қилинди.

Ичак тайёқчаларини аниқлаш. 1:10 нисбатда стерилланган буфер эритма билан суюлтирилган намуналар 10 млдан, 100 мл бўлган №8 озуқа муҳитлари солинган флаконлар устига солиниб аралаштирилди ва 18-24 соат инкубация қилинди. Кейин буферли флакондан 1 мл эритма олиниб устига Мак-Конк бульон №3-рақамли озуқа муҳити солинди. Экмалар $(43 \pm 1)^\circ\text{C}$ ҳароратда, 24-48 соат инкубация қилинди. Агар экмаларда ўсиш, бир хил хиралашиш кузатилса, №4-рақамли озуқа муҳитига қайта экилди. Экмалар 24-48 соат инкубация қилинди. №4-рақамли озуқа муҳитида ичак таёқчалари-металл ялтироқ тусли бинафша-қизил рангини ҳосил қилди, шиллиқ эмас. Ўсмаларда ичак тайёқчалари йўқлигига шубҳа туғилганда зич ўсмалар микроскоп остида кўрилди. Суртмаларда грамманфий таёқчалар борлиги кузатилса элақдан ўтказилиб №1-рақамли озуқа муҳитлари солинган пробиркаларга ўтказилди. Экмалар 18-24 соат инкубация қилинди.

Ичак тайёқчаларини миқдорий таҳлили. Ичак тайёқчаларини миқдорий таҳлили юқорида келтирилган энтеробактерияларни миқдорий таҳлилида келтирилган усулларда олиб борилди. Гомогенат А солинган №3-рақамли озуқа муҳитига экилди. Агар пробиркалардаги муҳитларда бир хил хиралашиши яъни ичак тайёқчаларининг борлиги аниқланса №4-рақамли зич озуқа муҳитига илгак орқали экилди. Экмалар 18-24 соат инкубатция қилинди. Муҳитларда грамманфий тайёқчалар колониялари пайдо бўлса, ижобий ёки ушбу колонияларнинг ўсиши кузатилмаса, салбий деб белгиланади. 1,0 г намуналардаги ичак тайёқчаларининг миқдори 4-жадвалда келтирилди.

Salmonella турига мансуб бактерияларни аниқлаш. Аввал 10,0 г ўрганилаётган намуна 100 мл соя-казеинли бульон (№8-рақамли озуқа

муҳити) га ўтказилиб, аралаштирилди ва 18-24 соат инкубация қилинди. Агар муҳитларда ўсиш кузатилган ҳолларда 1 мл эритма 10 мл Раппопорт-Вассилиадис (№12-рақамли) озуқа муҳитига ўтказилиб, 16-24 соат инкубация қилинди.

Staphylococcus aureus ни аниқлаш. 1:10 нисбатда буфер эритма билан суюлтирилган намуналар 10 мл дан, 100 мл дан №8-рақамли озуқа муҳитлари солинган пробиркалар устига солиниб аралаштирилди ва 24-48 соат инкубация қилинди. Ўсмалар кузатилганда, маннит-тузли ёки №10-рақамли озуқа муҳитига илгакда экилиб, 24-48 соат инкубатция қилинди.

P. aeruginosa ларни аниқлаш. . Аввал 10,0 г ўрганилаётган намуна 100 мл соя-казеинли бульон (№8-рақамли озуқа муҳити) га ўтказилиб, аралаштирилди ва 18-24 соат инкубация қилинди. Агар муҳитларда ўсиш кузатилган ҳолларда цетримидли агар ёки №16 рақамли озуқа муҳитига экилди.

Candida albicans туридаги замбуруғларни аниқлаш. Аввал 10,0 г ўрганилаётган намуна 100 мл Сабуро бульони озуқа муҳитига ўтказилиб, аралаштирилди ва 3 суткага ($32,5 \pm 2,5$) °С ҳароратда инкубация қилинди. Агар муҳитларда ўсиш кузатилган ҳолларда агар-сабуро глюкозали ёки №2 рақамли озуқа муҳитига экилди. 24-48 соат инкубация қилинди.

Олинган натижалар ва таҳлили. “Курмуфер” капсулаларининг микробиологик таҳлили натижалари 4-жадвалда келтирилди.

4-жадвал.

“Курмуфер” капсулаларининг микробиологик таҳлили натижалари

№	Талаб қилинадиган кўрсаткич	Таҳлил натижалари
1	- Аэроб микроорганизмларнинг умумий миқдори -1г (мл) да 10^2 КХБ дан кам;	20 КХБ
2	- Замбуруғларнинг умумий миқдори -1г (мл) да 200 дан кўп эмас;	20 КХБ
3	-1г (мл) да энтеробактерияларнинг 100 дан кўп эмас	Мавжуд эмас
4	-1г (мл) да <i>Escherichia coli</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> нинг бўлмаслиги;	Мавжуд эмас
5	-10г (мл) да <i>Salmonella spp.</i> нинг бўлмаслиги;	Мавжуд эмас

Хулоса. Келтирилган натижаларга асосан “Курмуфер” капсулалари намуналари ДФ Х I 193 саҳифасида ва 2-сон ўзгартиришда келтирилган талабларга жавоб берди деб топилди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Деримедведь Л.В., Перцев И.М.,Ковалев В.Н. Биологически активные добавки, содержащие лекарственное растительное сырье // Провизор. –СПб, 2002. - №3. - С.37-40.

2. Корягин Д.А. Эволюция технологии производства твердых лекарственных форм за последние 20 лет//Производства лекарств по GMP. - Москва: Медицинский бизнес, 2005. –С.183-187.
3. Кукес В.Г., Булаев В.М. К вопросу экспертной оценки парафармацевтиков: 4-ый международный съезд : «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения». - Великий Новгород, 2000. - С.38.
4. Х I Давлат фармакопеяси 2 нашр, М.: Медицина, 1989. С. 193-198.
5. 2001 йил 29 октябрь №291-22/44 сонли хат. Х I Давлат фармакопеясининг “Дори воситаларининг микробиологик таҳлили” номли мақоласига 2-сонли ўзгартириш.
6. Кочемасова З.Н., Ефремова С.А., Набоков Ю.С. Микробиология.- М.: Медицина, 1989. С. 44-48.

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ КАПСУЛИ “КУРМУФЕР”

Абдухалилова Нилуфар Сабировна¹, Искандарова Шахиста
Фехрузовна¹, Игамбердиева Гузаль Алишеровна²

¹Ташкентский фармацевтический институт

²“Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази” ООО

iskandarova.shakhista@mail.ru nilufar-1987@bk.ru

Как известно, в фармацевтической отрасли особое внимание уделяется оценкам качества лекарственных средств, одним из важных параметров которых является микробиологическая чистота препарата. В статье приведен результаты микробиологических исследований капсул «Курмуфер», содержащих сухие экстракты растений *Curcuma longa* L. и *Ferula assefoetida*.

Ключевые слова: длинная индейка, фенхель, капсула, микробиологическая чистота, контроль качества, питательная среда, культура, колониеобразующая единица.

SUMMARY

STUDY OF THE MICROBIOLOGICAL PURITY OF THE CAPSULE “KURMUFER”

Abdukhalilova Nilufar Sabirovna¹, Iskandarova Shakhista Fehruzovna¹,
Igamberdiyeva Guzal Alisherovna²

¹Tashkent Pharmaceutical Institute

²"Scientific Center for Standardization of Medicines" LLC

iskandarova.shakhista@mail.ru nilufar-1987@bk.ru

As you know, microbiological analysis is performed on drugs which during production non-sterilized (tablets, capsules, granules, solutions, extracts, syrups, ointments, etc.). The article is dedicated to the microbiological analysis of the capsulated biologically active supplement containing long turmeric and ferula assefoetida dry extracts.

Key words: long turkey, fennel, capsule, microbiological purity, quality control, culture medium, culture, colony forming unit.

УДК 663.05:547.926

АНОР ПЎСТИ СПИРТЛИ ВА СУВЛИ ЭКСТРАКТЛАРНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ

Алиева Гавҳар Валиджоновна, Қобилов Фазлиддин Бозорович,
Рассулова Нигора Комиловна, Бобаев Исомиддин Давронович, Элова
Нилуфар Арашовна, Қобилов Ғайрат Умарович

Тошкент кимё технология институти.

bobaev-isom@mail.ru

Калит сўзлар. Анор пўсти, экстракция, фракция, пуникалагин, эллаг кислота, микробларга қарши фаоллик.

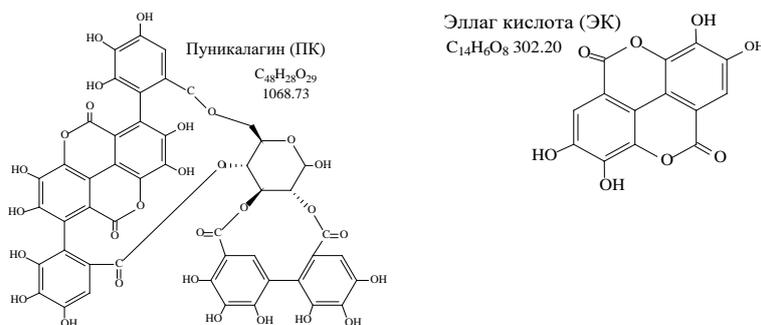
Кириш. Анор (*Punica granatum L.*) анордошлар (аноргуллилар) оиласига мансуб бўлиб, субтропик ўсимлик ҳисобланади, ҳозирда Республикамизнинг барча ҳудудларида етиштирилади [1].

Анор меваси халқ табobatiда қадимдан қонни тозаловчи восита сифатида, пўстлоғи эса диарея, гемостатик, антигелминтик ва яллиғланган терини бириктирувчи восита сифатида тавсифланган, асосан узоқ давом этадиган дизентерия ва қон кетишни даволаш учун ишлатилган. Анор пўслоғи таркибида асосий фаол бирикмалр полифеноллар (гликозидлар, эллаг ва ўт кислота) ошқозон шиллик қаватидаги яраларни даволашда ва бошқа хусусиятга эга [2, 3, 4, 5].

Тадқиқотнинг мақсади. Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалган анор меваси озиқ-овқат саноатида қўлланилиши мумкинлигини эътиборга олиб, унинг пўсти қолдиқ маҳсулот сифатида қаралган, яъни ундан олинган БФБ дори воситаси сифатида давлат регистрациясидан ўтмаган. Анор пўсти таркибидаги асосий биологик фаол бирикмалар: полифеноллар, кумаринлар, углеводлар, органик кислоталар ва шунга ўхшаш фаол бирикмаларни ажратиб олиш, сифат ва миқдорий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш ҳамда биологик фаоллигини ўрганиш тадқиқотнинг асосий мақсади ҳисобланади.

Тадқиқот материал ва усуллари. Тадқиқот материали сифатида хона ҳароратида қуритилган ва майда кукун ҳолга келтирилган анор пўсти (*Punicalaginate peel*) ҳизмат қилди. Анор пўстининг 100 г майдаланган ҳомиёси 500 мл этанолда (1:5 нисбатда) хона ҳароратида 12 соат давомида уч марта экстракция қилинди. Этанолли экстракция филтрланиб, роторли курутгичда вакуум остида этанол ҳайдаб курук экстракт олинди. Курук экстрактга 100 мл сув аралаштирилиб уни гексан, хлороформ ва этилацетат билан экстракция қилиниб фракцияларга ажратилди, фракциялар роторли курутгич ёрдамида эритувчилар ҳайдаб қуритилди. Сувли қисми ҳам қуритилиб, SiO₂ ли колонкадан метанолда ювилди ва олинган фракциялар юпқа қатламли хроматография ёрдамида силикагелли пластинкада назорат қилиб борилди. Ҳаракатланадиган фаза

15 % ли сирка кислотадан, ранг берувчи реагент аммиакдан фойдаланилди. Намуна сифатида эллаг кислота қўлланилиб, олинган фракциялар пластинкага кетма-кет жойлаштирилди ва ҳаракатланадиган фаза солинган камерага жойлаштирилди. Камерага қўйилган пластинка фронт чизиғига етканда олиниб аммиак билан ишлов берилганда намуна билан бир хил масофада сариқ ранг фракцияларда ҳам борлиги ($R_f = 0,35$) ва ундан ташқари фракциялар қўйилга пластинкада намунага нисбатан пастки қисмида иккинчи бир сариқ доғ борлиги аниқланди. Ажратиб олинган бирикмаларнинг кимёвий тузилиши физик-тадқиқот усулар ёрдамида тадқиқ қилинганда – пуникалагин, эллаг кислотага хос бўлган параметрлари тасдиқланди.



Микробларга қарши фаоллиги. Анор пўстлоғидан этанолли экстрактининг сувдаги чўкмаси ва қуритилган экстрактни SiO_2 ли колонкадан элюент сифатида метанолдан фойдаланиб ажратиб олинган фракциянинг микробларга қарши фаоллиги аниқланди.

Ушбу бирикмалардан 30 мг/мл концентрацияли сувли ва спиртли эритмалар тайёрланди ва агар-агарга диффузияланиш усули ёрдамида уларнинг антимикроб фаоллиги ўрганилди [6]. Намуналарни (анор пўстидан ажратилган сувли экстракт, колонкадан ажратилган фракция) микробларга қарши фаоллигини аниқлаш учун фойдаланилган шартли патоген ва патоген: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes* микроорганизмларининг типик штаммлари ЎЗР ФА микробиология институти коллекциясидан олинган. Намуналарнинг микробларга қарши фаоллигини ўрганишда гўшт пептонли агар муҳитида ўстирилган бир суткалик шартли патоген ва патоген тест-микроорганизмлардан физиологик эритмада Макфарланд лойқалик стандарти бўйича 0,5 бирликка мос келувчи суспензия тайёрланди. Ушбу бактериал суспензия пахтали таёкча ёрдамида гўшт пептонли агар муҳити юзасига бир текисда суриб чиқилди. Петри косачалардаги агар қатламида диаметри 6,0 мм бўлган стериль металл тешгич ёрдамида тешиклар ҳосил қилинди ва ушбу тешикларга 100 мкл бирикмаларнинг сувли ва спиртли эритмалари солиб чиқилди. Бирикмаларнинг микробларга қарши фаоллигини солиштириш учун назорат сифатида 96 % ли спирт ва 30 мкг цефазолин антибиотиғи шимдирилган қоғоз дискдан (HiMedia, Ҳиндистон)

фойдаланилди. Намуналар агар қатламига яхши диффузияланиши учун экилган Петри косачалар 2 соат мобайнида совутгичда +4°C ҳароратда ушлаб турилди. Сўнгра микроорганизмлар термостатда 37°C ҳароратда ўстирилди ва 24 соатдан сўнг моддалар томизилган чуқурчалар атрофидаги микроорганизмлар ўсмаган зоналарнинг диаметри чизғич ёрдамида ўлчаниб, моддаларнинг антимикроб фаоллиги бор ёки йўқлиги ҳақида ҳулоса қилинди.

Олинган натижалар таҳлили: Анор пўстлоғидан турли эритувчилар ёрдамида ажратиб олинган бирикмалар йиғмасининг микробларга қарши фаоллиги 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал.

Анор пўстлоғидан олинган биологик фаол бирикмалар йиғмасининг антимикроб фаоллиги

№	Олинган бирима намуналари 30 мг/мл	Ўсишни тўхтатиш зонаси диаметри, мм							
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Candida</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
1	96°-ли этил спирти	0	0	0	0	0	0	0	0
2	цефазолин	17,2±0,1	17,6±1,2	0	0	0	0	17,2±0,6	0
3	Анор пўстлоғининг этанолда олинган экстракти	26,1±0,5	30,5±1,1	0	25,1±1,3 б.с.	0	0	30,3±0,5	0
4	Анор пўстлоғини сувда олинган экстракти	26,6±0,8	25,7±0,6	0	27,6±0,4 б.с.	16,5±0,5	0	25,1±1,2	0

Эслатма: б.с. – бактеристатик таъсир

Анор пўстлоғининг этанолда олинган экстракти сувли эритмаси ўрганилган 8 та микроорганизмнинг 4 тасининг ўсишини самарали тўхтатди. Бу модда таъсирида *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ва спорали микроорганизм *Bacillus subtilis* ўсган газонда катта диаметрли ўсишни тўхтатиш зоналари қайд этилди.

Анор пўстлоғини олинган экстракти ва фракцияси таркибидаги моддалар таъсирида *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* ва спорали микроорганизм *Bacillus subtilis* нинг ўсиши самарали тўхтатилиши қайд этилди.

Экстракти ва фракцияларнинг микробларга қарши фаоллиги қуйидаги шартли рақамлар билан белгаланган.

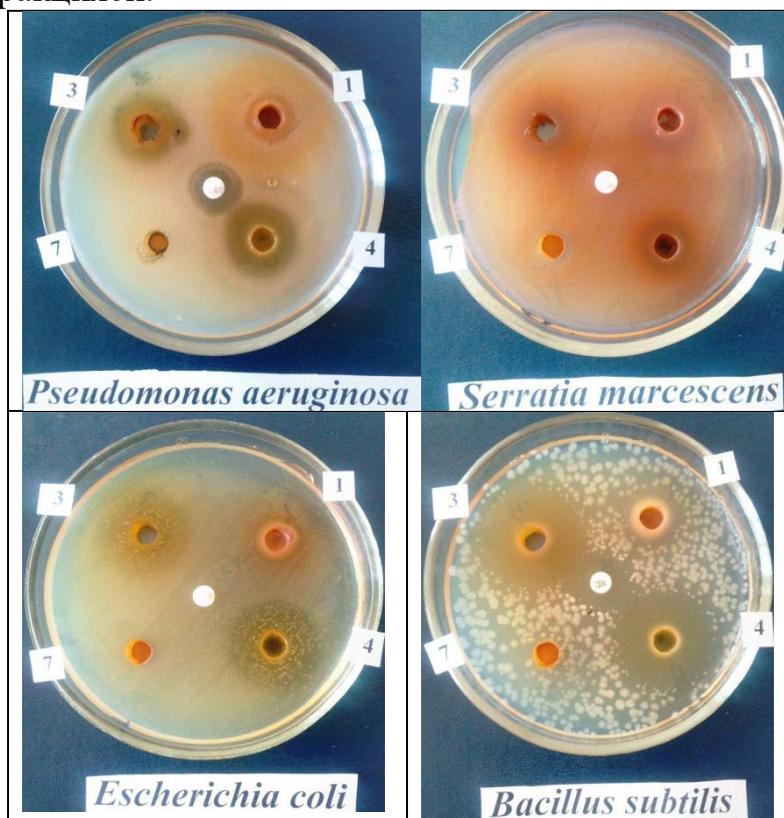
Рақамлар моддаларнинг 1-жадвалдаги кетма-кетлигига мос равишда.

1. сп. – 96°-ли этил спирти.

2. цефазолин.

3- Анор пўстлоғининг этанолли экстрактининг қуритилган сувли қисми.

4- Анор пўстлоғини қуритилган сувли қисмининг SiO₂ ли колонкада тозаланган фракцияси.



1-Расм. Ўрганилган экстракт ва фракцияларнинг шартли патоген ва патоген микроорганизмларга қарши микробларга қарши фаоллиги.

ХУЛОСА

1. Озиқ овқат саноатида қолдиқ маҳсулот ҳисобланган анорни пўстидан этанолли ва сувли экстракцияси амалга оширилиб, таркибидан биологик фаол бирикмалар (БФБ) йиғмаси ажратиб олинди. Колонкали хроматография ёрдамида тозалаб йиғмаси таркибидаги биологик фаол бирикмалар - пуникалагин, эллаг кислота ажратилди.

2. Экстракт ва фракциянинг антимикроб фаоллиги тадқиқ қилинганда, кенг спектрда ва микробларга қарши юқори даражадаги таъсирга эга. Ушбу бирикмалар *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* инфекцияларни даволаш учун мўлжалланган самарали дори воситалари сифатида ишлатилиш истиқболларига эга.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Ботрус Д.А. Биохимическая характеристика сирийского граната и его промышленное использование: автореф. дис... канд. тех. наук. - Одесса, 1984. - 23 с.
2. Alighourchi H. R. Effect of sonication on anthocyanins, total phenolic content, and antioksidant capacity of pomegranate juices/H. R. Alighourchi, Barzegar M., Sahari M. A. and Abbasi S.//International Food Research Journal, 2013. - vol. 20 (4). - P. 1703-1709.
3. Jia L., Guoliang W., Chen H., Jianke L., Ying L., Baicun L. Punicalagin and ellagic acid from pomegranate peel induce apoptosis and inhibits proliferation in human HepG2 hepatoma cells through targeting mitochondria // Food and agricultural immunology, 2019, Vol 30, No. 1, P. 898-913.
4. Гафизов Г.К., Семочкина Л.Г., Гахраманов М.С. Способ получения танина // Патент СССР № 1531453. - 1987.
5. Гафизов Г.К., Семочкина Л.Г. Способ комплексной переработки корки и перегородок плодов граната // Патент СССР № 1733448.1995. - Бюл. № 18.
6. Егоров Н.С. Руководство к практическим занятиям по микробиологии. - Москва: Издательство Московского Университета, 1983. - 220 с.

РЕЗЮМЕ

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКОГОЛЬНЫХ И ВОДНЫХ ЭКСТРАКТОВ КОЖИ ГРАНАТА

Алиева Гавхар Валиджоновна, Қобилов Фазлиддин Бозорович, Рассулова Нигора Комиловна, Бобаев Исомиддин Давронович, Элова Нилуфар Арашовна, Қобилов Ғайрат Умарович

Ташкентский институт химических технологий

bobaev-isom@mail.ru

Гранатовой кожуры является остатком продуктом в пищевой промышленности, проводили этанольную и водную экстракцию, из которой выделяли сумму биологически активных соединений (БСЭ). Была исследована антимикробная активность экстракта и фракции.

Ключевые слова. Кожура граната, экстракция, фракция, пуникалагин, эллаговая кислота, антимикробная активность.

SUMMARY

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ALCOHOL AND WATER EXTRACTS OF POMEGRANATE SKIN

Alieva Gavxar Validzhonovna, Kobilov Fazliddin Bozorovich, Rassulova Nigora Komilovna, Bobaev Isomiddin Davronovich, Elova Nilufar Arashovna, Kobilov Kairat Umarovich

Tashkent Institute of Chemical Technology

bobaev-isom@mail.ru

Pomegranate peel is the remainder of the product in the food industry, ethanol and water extraction was carried out, from which the sum of biologically active compounds (BAC) was isolated. The antimicrobial activity of the extract and fraction was investigated.

Key words. Pomegranate peel, extraction, fraction, punicalagin, ellagic acid, antimicrobial activity.

УДК: 616-089-085.33-08-039.71

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ГОСПИТАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ФТОРХИНОЛОНОМ

Аминов Салахитдин Джураевич., Маматова Нилуфар Абдугафар кизи.

Ташкентский педиатрический медицинский институт
salohiddin56@mail.ru

Ключевые слова. Антибактериальные препараты, резистентность, фторхинолоны, госпитальной инфекции.

Актуальность проблемы. Терапия тяжелых форм, госпитальных и инфекционных осложнений – одна из наиболее сложных проблем в неотложной педиатрии. Эта проблема осложняется не только высокими требованиями к переносимости и безопасности лекарственных средств у детей, но и полирезистентностью госпитальной флоры [5,18]. Этому способствует стремительное увеличение количества зарегистрированных в Узбекистане антибактериальных препаратов. Все вышеперечисленное ставит перед педиатром непростую задачу в выборе приемлемых антибактериальных препаратов при лечении госпитальных инфекций у детей, несмотря на впечатляющий «антибактериальный арсенал» препаратов.

В данной статье будет рассмотрен вопрос о применении антибактериальных препаратов класса хинолонов, в частности фторхинолонов (ФХ), при лечении госпитальных хирургических инфекций у детей в условиях хирургического стационара.

Известно, что фторхинолоны, на основании экспериментальных данных о хондротоксичности для неполовозрелых животных (осложнение носит видоспецифичный характер и проявляется на щенятах, собак породы Бигль, в возрасте от 2,5 до 8 мес.), противопоказаны для применения в педиатрической практике. Начиная с 1986 года клинические данные по эффективности и переносимости ФХ (ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина) показывают возможность и обоснованность их применения у детей для лечения тяжелых инфекций при неэффективности стандартных схем антибактериальной терапии (АБТ), полирезистентности возбудителей инфекции и при сохранении их чувствительности к ФХ [2,12,26,29,31]. В целом отмечается хорошая переносимость ФХ у детей, низкий риск нежелательных реакций со стороны суставов (артропатий).

Нефторированные хинолоны (НФХ – налидиксиновая, оксолиниевая, пипемидиевая кислоты) в экспериментах на щенках также проявляют артротоксичность. Эти препараты, еще до установления факта повреждения хряща (факт установлен в 1977-78 годах), достаточно широко применялись в педиатрии, в том числе и среди детей раннего возраста. За длительный период времени (с 1962 года) не выявлено случаев тяжелого, тем более необратимого, повреждения ткани хряща, как во время терапии, так и по данным катамнеза [4,6,7,25,29,31].

В связи с проблемой артропатий, на основании экспериментальных данных о НФХ и ФХ, неясна логика возрастных противопоказаний к применению НФХ у детей: налидиксиновая кислота - до 3-х месяцев, пипемидиевая - до 1 года, оксолиниевая - до 2 лет. Четких обоснований именно этих сроков не приводится в литературе. Для более старших возрастных групп ограничений нет (в отличие от ФХ). Вместе с тем все три НФХ характеризуются высокой экспериментальной хондротоксичностью и с позиций доказательной медицины более уязвимы, чем ФХ [8,9,10,12,18,28,29].

К началу 2004 года эффективность применения ФХ оценена с положительными результатами более чем у 10000 детей, в том числе новорожденных и детей первого года жизни [2,11,15,19,25,27,30,31]. При этом не получено данных о повреждении ФХ хрящевой или костно-мышечной ткани, нарушениях роста и развития пациентов, включая данные катамнеза. В Японии было проведено специальное клиническое исследование по оценке безопасности и эффективности норфлоксацина у детей, и этот ФХ с 1992 года разрешен в Японии для применения в педиатрии [1,3,7,12,13].

Основанием для применения ФХ у детей были:

-высокая эффективность при лечении тяжелых генерализованных инфекций у взрослых пациентов; -в целом, хорошая переносимость ФХ среди взрослых больных;

-большой клинический опыт по применению НФХ у детей без выявления каких-либо нарушений со стороны костно- суставной системы (с 1962года);

-тяжелые инфекции с неэффективной стандартной антибиотикотерапии (АБТ), при полирезистентности возбудителей с чувствительностью их к ФХ.

В опубликованной в 1994 году монографии [26] подробно рассмотрен вопрос о возможности применения ФХ и НФХ у детей и подростков. Одно из важных моментов монографии: неполовозрелые собаки (щенки любых пород) и грызуны (в первую очередь крысы) при оценке артротоксичности хинолонов не являются адекватной моделью для переноса данных эксперимента в клинику. Это положение рассматривается на примере налидиксиновой кислоты - препарата с наиболее высокой артротоксичностью: «Ни крысы, ни собаки не являются моделью, определяющей возможную токсичность (артротоксичность)

налидиксиновой кислоты для человека» и «эти результаты предполагают, что артропатия, связанная с хинолонами (у животных), не наблюдается у детей, даже после длительных курсов терапии» [26]. В монографии приводится серия клинических работ по успешному применению ФХ в педиатрии и анализ переносимости препаратов, в том числе с точки зрения артралгий и артропатий. Несмотря на этого, некоторыми ведущими мировыми и российскими педиатрами отмечается о преувеличенной опасности артротоксичности ФХ у детей.

На сегодняшний день ФХ применяют в лечении детей разных возрастных групп с тяжелыми инфекциями: пневмонии, менингит, сепсис, бактериальные диареи [2,5,6,11,12,15,18,19,27].

Цель исследования. Проводить литературный анализ применения фторхинолонов, по жизненным показаниям у детей с тяжелой хирургической госпитальной инфекцией в условиях хирургического стационара.

Материал и методы исследования. По данным проводимых исследований включены 23 пациента: перенесших абдоминальные операции по поводу кишечной непроходимости - 4, разлитого перитонита - 5, травматического разрыва кишечника - 2 и пищевода - 1; вмешательства по поводу травм головного мозга (трепанации черепа) с гематомами различной локализации - 5, с дренированием по Аренту - 3; урологических операций по поводу врожденного уретерогидронефроза (III—IV степень, ХПН, уросепсис) - 3.

Средний возраст детей составил 5,7±1,3 лет (n=23).

Пациенты составили 3 основные группы:

1-я с абдоминальной патологией (n=12), 7 из них находились на ИВЛ;

2-я с нейрохирургической патологией (n=8), на ИВЛ-4;

3-я с урологической патологией (n=3), на ИВЛ -1.

Было проведено проективное исследование с изучением бактериологического анализа различных сред больного (зев, мокрота, моча, кал, рана, интубационная трубка, кровь, содержимое из дренажей). Микробиологический мониторинг проводился в течение 48-72 часов.

Из 23 больных 12 пациентов (52,2%) находились на респираторной поддержке на вентиляторах «SAVINA» и «SULLA». Длительность респираторной поддержки у этой категории больных составила в среднем 15,1±3,5 дней.

Результаты и их обсуждение. Дети 1-й группы с абдоминальной патологией относились к категории самых тяжелых, неоднократно им были проведены повторные операции по поводу развития интраабдоминальных инфекций (межкишечные абсцессы, продолженный перитонит, несостоятельность кишечного анастомоза). В средах из дренажей брюшной полости высевались полирезистентные Гр- бактерии кишечной группы: E.coli (3), E.faecalis (4), P.aeruginosa (7), Enterobacter (2). Все пациенты получали антибиотикотерапии (АБТ) согласно данным микробиологического мониторинга - в основном, это Цефалоспоринов III-

IV поколения в комбинации с Аминогликозидов III поколения (+ метронидазол).

Пациенты получали несколько курсов АБТ (от 2 до 3-х), но при отсутствии эффекта от предшествующей антимикробной терапии, на фоне прогрессирования интоксикации, с развитием гнойных очагов в брюшной полости, развитием хирургического сепсиса с явлениями полиорганной недостаточности, больные данной группы были переведены по жизненным показаниям на фторхинолоны (ФХ). Обоснованием для перевода больных на ФХ были: -прогрессирующее ухудшение состояния,-отсутствие эффекта от предшествующей АБТ, -высокая чувствительность микроорганизмов к ФХ.

В последующих бактериологических посевах из различных дренажей больного высевалась полимикробная резистентная госпитальная флора (*P.aureginosa* – 10, *Enterobacteriaceae* - 4, *E.coli* - 5), высокочувствительная к ФХ. Рост резистентной синегнойной палочки нарастал. Однако, ФХ сразу в эмпирическую терапию госпитальных инфекций не вводили, оставляя их препаратами 2 ряда (или резерва). Ухудшение состояния пациента на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных явилось обоснованным переводом больных на ФХ. В связи с этим левофлоксацин (Лефлоцин, «Юрия-фарм», Украина), как в изолированном применении, так и в комбинации с метронидазолом (возможно сочетание с Аминогликозидами III поколения) был назначен для лечения интраабдоминальных инфекций у больных в разные сроки заболевания. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. У больных этой группы наиболее часто развивались недостаточности органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и ЖКТ.

Энтеральная недостаточность - одна из основных причин сохраняющейся эндогенной интоксикации, синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), септического шока и полиорганной недостаточности. При энтеральной недостаточности развиваются:

- а) критические нарушения водно-электролитного баланса.
- б) циркуляторная гипоксия кишечной стенки.
- в) дисбактериоз с проксимальной микробной колонизацией ЖКТ.
- г) значительное нарушение антиоксидантной защиты, местного иммунитета и барьерной функции слизистой, феномен прогрессирующей «бактериальной транслокации».

На этом фоне происходит снижение барьерных свойств кишечной стенки с развитием восходящего дисбиоза, явлений эндогенной микробной интоксикации за счет повышенного образования биологически активных веществ, цитокинов и транзиторной транслокации микробов в кровь. Поэтому в данной группе в 83,3% случаев проводилась комбинированная антимикробная терапия, направленная на подавление как анаэробной, так и аэробной инфекции. Хочется отметить, что на фоне развития

хирургического сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, 7 пациентов находились на респираторной поддержке. Ближайший послеоперационный период в этой подгруппе детей осложнился присоединением вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). Из интубационной трубки этих больных высевалась полирезистентная госпитальная флора: *Stafilococcus aureus*-1, *Klebsiella*-5, *Pneumonia aureginosa*-2, также высокочувствительная к ФХ. При лечении лефлоцином в дозе 20 мг/кг/сут. каждые 12 часов внутривенно в комбинации с метронидазолом (нетромицином 7-8 мг/кг/сут. 2 раза) хороший клинический эффект (снижение температуры и интоксикации, отсутствие отрицательной рентгенологической динамики, нормализации лабораторных показателей) получен в 86,5 % случаях. Полная элиминация микробов или бактериологический эффект был достигнут в 73,3% случаях. 2-е пациентов погибли при прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне продолженного перитонита, хирургического сепсиса и неоднократных релапаротомий (одним из них был годовалый ребенок с основной патологией - закрытая травма живота, разрыв кишечника, каловый перитонит, который скончался на 37 день болезни).

2-я группа - нейрохирургическая, в основном, была представлена детьми с мозговой комой II-III степени, находящихся на ИВЛ (n=4). Послеоперационный период осложнился развитием вторичного гнойного менингита. Из дренажей больных этой группы высевалась полирезистентная госпитальная флора: *Klebsiella*-2, *P.aureginosa*-4, *Enterobacter*-2, также высокочувствительная к ФХ. У детей, находившихся на респираторной поддержке, к 5 суткам развивалась клиника ВАП-пневмонии, из интубационной трубки этих больных высевалась полирезистентная госпитальная флора: *S.aureus*-2, *Klebsiella*-3, *P.aureginosa*-1. Развившаяся инфекция была устойчива к терапии различных комбинаций цефалоспоринов (ЦФ) в сочетании с аминогликозидами (АГ). После безуспешной предшествующей антибактериальной терапии, в основном, через 1-2 курса назначали лефлоцин. При лечении лефлоцином в дозе 20 мг/кг/сут. внутривенно в комбинации с цефтриаксоном хороший клинический эффект получен в 87,5% случаев. Полная элиминация микробов или бактериологический эффект был достигнут в 75% случаев. У 6 детей наблюдали выздоровление, у 1 ребенка в ходе лечения был получен терапевтический эффект, однако имел место рецидив инфекции - после удаления дренажа и повторного назначения лефлоцина достигнуто выздоровление. Еще 1 пациент погиб после неоднократных нейрохирургических операций вследствие открытых черепномозговых травмах, мозговой комы на фоне вторичного гнойного менингоэнцефалита и госпитальной пневмонии.

3-я группа уро-нефрологическая с инфекцией мочевыводящих путей. Данная группа представлена пациентами с врожденной аномалией МВП - уретерогидронефрозом III-IV степени, ХПН. Состояние детей после пластических урологических операций в раннем послеоперационном

периоде ухудшилось вследствие обострения уросепсиса с развитием полиорганной недостаточности. В моче, кале, из дренажных трубок больных высеяна полирезистентная флора: *Enterobacter* spp.-2, *P.aureginosa*-1, *E.coli*-1, *Proteus mir.*-2, *Candida alb.*-1 (кроме *Candida alb.*). Данная микрофлора имела высокую чувствительность к ФХ. После безуспешной предшествующей антимикробной терапии в схему лечения был включен лефлоцин. Терапевтический эффект был достигнут в 100% случаев, в том числе и по данным микробиологических исследований. Ни один пациент данной группы не погиб в ходе лечения. В процессе исследования и лечения выявлено, что при прогрессирующих хирургических госпитальных инфекционных осложнениях в раннем послеоперационном периоде у детей высеивались микробные ассоциации, включающие 2 и более условно-патогенных микроорганизмов в 51,2% случаев. Эффективность терапии лефлоцином в чистом виде и в виде комбинаций составила 87%. Комбинированная антимикробная терапия применялась у детей с тяжелым течением госпитальной инфекции с вовлечением в синдром полиорганной недостаточности более 2-3 органов. Летальность 13% (3 детей). Смерть пациентов была обусловлена основной тяжелой хирургической патологией, иммунодефицитным состоянием с последующим развитием госпитальных инфекционных осложнений. Как было отмечено выше, при безуспешной предшествующей антимикробной терапии (2-3 курса) переходили обоснованно (на основании микробиологического мониторинга - с точки зрения доказательной медицины) на лечение лефлоцином, учитывая высокую чувствительность выявленных Гр- микроорганизмов к нему. На фоне терапии у пациентов не отмечалось жалоб на боли в области суставов, не выявлено отеков и болезненности в области суставов. У выздоровевших детей по данным клинических и рентгенологических исследований не отмечено нарушений в развитии костной системы, наличия артропатий или увеличения объема суставов. Последующий контроль в течение 10 месяцев не обнаружил каких-либо отклонений от нормы в развитии детей. 9 пациентов были проконтролированы в течение 2 лет- заболеваний или отклонений от нормы в развитии костно-суставной системы не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные данные из изученной литературы, на основании микробиологического анализа, клинико-лабораторных и рентгенологических исследований свидетельствуют о достаточно высокой эффективности лефлоцина в лечении жизнеугрожающих хирургических госпитальных инфекций у детей в раннем послеоперационном периоде в условиях хирургического стационара. Эффективность антимикробной терапии составила 87%. Представленные изученные литературные данные по назначению лефлоцина совпадают со многими мировыми исследованиями в педиатрии.

Таким образом, можно предполагать вполне обоснованным назначение лефлоцина больному ребенку с клиникой, прогрессирующей хирургической госпитальной инфекции, вызванной грамотрицательной

флорой (перитонит, межкишечный абсцесс, сепсис, менингит), при отсутствии эффекта от предшествующей антимикробной терапии цефалоспоринов и аминогликозидов последних поколений + высокой чувствительности микроорганизма к ФХ. Считаем, что при наличии микробиологического подтверждения полирезистентных Гр- госпитальных штаммов (*Enterobacter*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella spp.*) и случаев длительного пребывания больного в условиях хирургического стационара, лефлоцин показан в лечении вышеуказанных жизнеугрожающих состояний у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Деллинджер Э.П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. -№ 3. – Том 3. – С. 260-265.
2. Егоров В.И., Цвилик С.М. Анализ послеоперационных осложнений лапароскопической холецистэктомии. // Эндоскопическая хирургия. – 1997. № 2. – С. 20-22.
3. Ершов А.Л. Этиологические и патогенетические особенности нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ. // Анестезиология и реаниматология. – 2000. – 3: 69-73.
4. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции. Руководство. Питер. – 2003, с. 371.
5. Ефименко Н.А., Хрупкин В.И., Хвещук П.Ф. и др. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия основных форм хирургических инфекций: Методические рекомендации. М.: ГВМУ МО РУ. – 2002. – 50 с.
6. Зайцев А. А., Белобородов В. Б. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое руководство. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004, с. 130.
7. Зубков М.Н. Практическое руководство по клинической микробиологии и антимикробной терапии для врачей стационарной помощи. М.: МГУП. – 2002. – С. 270.
8. Зубков М.Н. Алгоритмы антибиотикотерапии тяжелых бактериальных инфекций, Российский медицинский журнал, 2009.
28. Исаков О.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. Москва. -2001. С. 369.
9. Кондена Р., Найхуса Л. Клиническая хирургия. Пер. с англ. М.: Практика, 1998, с. 716.
10. Коротяев А.И., Бабичев С.А. «Медицинская микробиология, иммунология и вирусология» //Санкт-Петербург. - «СпецЛит».-2000г.
11. Кузин М.И., Вандяев Г.К, Вишневский В.А., Хлебников Е.П. и др. I/Методические рекомендации «Профилактическое применение антибактериальных препаратов в хирургии». 1985, -С. 20.
12. Марковская О.В., Штукатуров А.К., Насонова Н.П. Рациональная антибактериальная терапия у детей с термической травмой. Детский ожоговый центр ДГКБ № 9, г. Екатеринбург. Камбустиология, 23, 2004.
13. Навашин С.М., Фомина И.П. Рацион

Alvarez-Lerma F. modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit: ICU –Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 2016 ; 22; 387-94/

14. Bonten M.J., Bergmans D.C. Nosocomial pneumonia // In: Mayhall C.G., ed *Hospital Epidemiology and Infection Control* 2nd. ed. Lippicott Williams & Wilkins; 2019:211-38

15. Brawn E.M. Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventelated patients with nosocomial pneumonia // *J. Antimicrob Chomother* 2017. 40(4): 463-468.

16. Croce M.A., Fabian T.C., Schurr M.J. Using bronchoaveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J. Trauma* 2015; 39 (6):1134-9.

17. Cunha B.A. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // *Med Clin North Am* 2011 Jan; 85 (1): 79-114/

18. Develle J.G., Adler S., Azimi P.H., et all: Linezoled versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates // *Pediatr infect Dis J* 2013 Sep; 22 (9 suppl):S158-63/

19. Gallego M., Valles J., Rello J. New perspectives in the diagnosis of nosocomial pneumonia . *Curr Opin Pulm Med* 2017; 3:116-9.

20. Griffin J.J., Meduri G.U. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 2014; 78:1091-112.

21. Bejkin Ya.B., Shilova V.P., Rudno V.A. i dr. Mikrobnyj pejzazh i antibiotikorezistentnost' gospital'noj flory reanimacionnyh otdelenij g. Ekaterinburga. [Microbial landscape and antibiotic resistance of the hospital flora of the intensive care units of Yekaterinburg.] *Informacionnyj pis'mo. Ekaterinburg*, 2014 19 s.

22. Beloborodov V.B. Aktual'nye aspekty antimikrobnoj terapii hirurgicheskikh infekcii [Actual aspects of antimicrobial therapy of surgical infections] // *Hirurgiya* 2014.-№1 – S. 24-28

23. Bogdanov M.B. Chernen'kaya T.V. Algoritmy i organizaciya antibiotikoterapii. [Algorithms and organization of antibiotic therapy] M.: Izdatel'kij dom Vidar. – M. – 2018. S 214.

24. Briskin B.S., Hachatrya N.N., Ionov S.A., Hmelevskij S.V. Antibakterial'naya terapiya v kompleksnom lechenie bol'nyh peretonitom. [Antibacterial therapy in the complex treatment of patients with peritonitis.] V knige: *Antimikrobnaya terapiya tyazhelyh infekcii v stacionare. M.- 2017.- S 34-35.*

25. Buyanov V.M., Rodoman G.V. Problemy profilaktiki nagnoenij posleoperacionnyh ran. [Problems of suppuration of suppuration of postoperative wounds.] // *Hirurgiya* 2016.- №9 - S.

26. Gostishchev V.K. Puti vozmozhnosti profilaktiki infekcionnyh oslozhnenij v hirurgii [Ways of the possibility of preventing infectious complications in surgery.]// *Metodicheskie rekomendacii «Racional'nye podhody k profilaktike infekcionnyh oslozhnenij v hirurgii - 2017.-S 2-11.*

27. Gulyaev A.E., Lohvickij S.V., Shirinsikij V.G. Antimikrobnaya profilaktika v hirurgii. [Antimicrobial prophylaxis in surgery.] M. 2016. – S 126.
28. Danysh F. Proniknovenie lekarstvennyh preparatov v central'nuyu nervnuyu sistemu [The penetration of drugs into the central nervous system]// Novosti farmacii i mediciny.- 2015. -№4 . – S.91-95.
29. Efemenko N.A., Guchev I.A., Sidorenko S.V. Infekcii v hirurghi. [Infections in surgeons.] Farmakoterapiya i profilaktika. Smolensk. 2014. S. 296.
30. Zubkov M.N., Zubkov M.M. Gospital'nye pnevmonii: etiologiya, patogenez, diagnostika, profilaktika i lechenie [Hospital pneumonia: etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment] // Consilium –Medicum.- 2019.-T. 2. - №1.- S.23-25.
31. Gel'fand B.R., Belocerkovskij B.Z., Procenko D.N. i dr. Rossijskaya asociaciya specialistov po hirurgicheskim infekciyam (RASHI).[Russian Association of Specialists in Surgical Infections (RASHI).] Moskva. 2014.

**FTORIRLANGAN (FX) PREPARATLARNI JARROHLIK
BO'LIMIDA BOLALARDA OG`IR STATSIONAR JARROHLIK
INFEKTSIYALARINI DAVOLASHDAGI SAMARADORLIGINING
TAHLILI**

Aminov Salahitdin Djuraevich, Mamatova Nilufar Abdugafar qizi.

Toshkent pediatriya tibbiyot institute

salohiddin56@mail.ru

Ushbu sharhda biz jarrohlik bo'limida bolalarda og`ir statsionar xirurgik infektsiyalarni davolashda xinolon sinfidagi antibakterial preparatlarni, xususan, ftorirlangan (FX) preparatlarni ko'rib chiqamiz. 1986 yildan beri ftorxinolonlar (siprofloksatsin, ofloksatsin, levofloksatsin) FX ning samaradorligi va bardoshliligi to'g'risidagi klinik ma'lumotlar standart antibiotik terapiya (ABT) rejimlarining samarasizligi, patogen mikroorganizmlar va ftorga sezgirligini saqlab qolish bilan bolalarda og'ir infektsiyalarni davolashda ftorxinolonlardan (FX) foydalanish maqsadga muvofiqligi va asosliligini ko'rsatdi.

Kalit soslar. Antibakterial preparatlar, chidamlilik, ftorhinolonlar, kasalhona infeksiyasi.

**ANALYSIS OF EFFICIENCY OF ANTIMICROBIAL THERAPY
OF HEAVY-DEPENDENT HOSPITAL SURGICAL INFECTIONS IN
CHILDREN WITH FLUOROKHINOLON**

Aminov Salokhidin Juraevich., Mamatova Nilufar Abdugafar qizi.

Tashkent Pediatric Medical Institute

salohiddin56@mail.ru

In this review, we will consider the use of antibacterial drugs of the quinolone class, in particular fluorinated (PX), for the treatment of hospital-acquired surgical infections in children in a hospital setting. Since 1986, clinical data on the efficacy and tolerability of FH (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin) have shown the feasibility and validity of their use in children for the treatment of severe infections with the ineffectiveness of standard antibiotic

therapy regimens (ABT), multiresistance of infection pathogens, and maintaining their sensitivity to fluoroquinolones (FH).

Key words. Antibacterial drugs, resistants, fluorquinolones, hospital infections

УДК: 616.89-036.11

РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРЫЙ ПОЛИМОРФНЫЙ ПСИХОЗ

Гопурова Гулчехра Фарухтдиновна., Ходжаева Назира Исламовна.,
Султанов Шохрух Хабибуллаевич.

Ташкентский Государственный стоматологический институт

Gulchehra1986@mail.ru

Ключевые слова. Острый полиморфный психоз, иммунитет, стресс, психоз, иммунная система, пансс.

Введение. На сегодняшний день острое полиморфное психотическое расстройство являются одной из наиболее актуальных проблем в области психиатрии. Это может быть связано с распространенностью заболевания во всем мире среди населения среднего возраста. Это в свою очередь, является угрозой потере трудоспособности, утратой значимости в семье и в обществе. В настоящее время номенклатура «Острая полиморфная психотическая расстройства» (ОППР) включен в 10-ю МКБ, для которой характерны симптомы острого появления психотических симптомов, а именно галлюцинаций, бреда и нарушения восприятия. Своеобразие данного типа психотических расстройств состоит в том, что если пациенту окажут комплексную и своевременную лечение, то в этом случае пациенты с такими симптомами полностью излечиваются. В результате острого психоза вызванного, психологическим стрессом, лимбико-диэнцефальная система головного мозга повреждается, что приводит к функциональным нарушениям, которые регулируют иммунную систему. Углубленное изучение роли иммунного механизма при этом заболевании выявляет роль иммунной системы которую играет в его выздоровлении и восстановлении заболевание. При исследовании острого психоза показатели иммунного статуса крови показывают: Поздняя активация лимфоцитов (HLADR +), CD3 + Т-лимфоцитов, снижение концентрация IgG, снижение количества лимфоцитов CD2 +, снижение циркулирующего иммунного комплекса, естественные киллеры CD16 +. [Никитина В.Б., 2011]

До сегодняшнего дня состояние иммунных показателей изучалось только у пациентов, которые длительное время лечились и у которых было диагностировано заболевание в течение нескольких лет и которые получали психотропные препараты. Напротив, иммунный статус пациентов первично обративший в стационар и в острой не купирующей фазе заболевания иммунный статус пациентов не исследовалась. Это значительно снижает надежность иммунограммы. Отклонение иммунологических показателей у пациентов с острым психозом тем или иным образом доказывает восприимчивость иммунной системы к этому

типу заболевания. Исходя из вышеизложенного, использование иммуномодуляторов для комплексного лечения заболевания направлено на улучшение общего самочувствия пациентов и, следовательно, предотвращение возникновения толерантности к психотропному препаратом. Изучение роли иммунной системы в прогнозировании развития ОППР, разработка комплексного лечения с использованием иммунокорректоров, что позволяет повысить эффект лечения.

Цель исследования. Изучение роли иммунной системы в прогнозировании развития ОППР, разработка комплексного лечения с использованием иммунокорректоров, что позволяет повысить эффективность лечения и добиться долгосрочной ремиссии.

Были поставлены следующие основные задачи:

- 1) Исследование иммунологических показателей крови у пациентов с ОППР до начала лечебных мероприятий;
- 2) Изучение психопатологических (положительных и отрицательных) симптомов у пациентов с ОППР по шкале PANSS перед началом терапевтического лечения;
- 3) добавление иммунокорректоров в алгоритм лечения изучаемых пациентов повысить эффективность лечения и добиться долгосрочной ремиссии.
- 4) Проверить эффективность иммуномодуляторов после завершения лечения
- 5) Оценка после комплексного лечения с иммуномодуляторами, психопатологических симптомов по шкале PANSS.

Материалы и методы исследования. Исходя из цели и задач исследования, пациенты были впервые госпитализированы с диагнозом острых полиморфных психотических расстройств, которые еще не проходили лечение психотропными препаратами.

Как метод исследования; были выбраны клинико-психологические и клинико-иммунологические методы. В исследовании приняли участие 59 пациентов в возрасте 18–45 лет (госпитализированные на стационарное лечение в РКПБ г. Ташкента) с диагнозом ОППР (длительность 1 месяц). На первом этапе исследования у всех пациентов был острый психоз, и у всех был иммунологический анализ крови. Результаты анализов крови показали увеличение количества лимфоцитов (3496 абс. Или 52%), снижение CD3 + (46% ± 1001abs), CD8 + (18% ±), снижение IRI (CD4 + / CD8), CD20 +. Увеличение количества 956 абс. ± или 18% ± SE показало снижение количества IgM (98 мг%) и IgG (520 мг% ±).

Условно мы разделили пациентов на две группы. Мы определили группу I как **исследовательскую** группу (30 человек). В дополнение к антипсихотическим препаратам к этой группе добавили к алгоритму лечения иммунокорректирующие препараты: иммуномодулин 0,01%, 1,0 мл, один раз в день, № 10 или полиоксидоний по 6,0 мг, 1 ампула, 10 раз в день. Во второй контрольной группе (29 пациентов) иммунокорректоры не вводились в дополнение к антипсихотическим препаратам.

Мы выбрали пациентов для исследования на основе следующих критериев; Наличие бредовых идей, с симптомами преследования и псевдогаллюцинациями, глубокие аффективные расстройства, психомоторная возбудимость, чувство подозрения, потеря абстрактного мышления, аутизм, отсутствие критической оценки к своему состоянию. Напротив, отсутствие органических церебральных нарушений, никаких признаков интоксикации под воздействием алкоголя или каких-либо психоактивных веществ. Отсутствие клинических признаков, характерных для депрессивных или маниакальных расстройств по (МКБ-10), было сочтено не целесообразным для исследования. У выбранных нами пациентами были диагностированы по (МКБ-10) следующие диагнозы: ОППР без признаков шизофрении (F23.0), с признаками шизофрении (F23.1). Объектами исследования не были беременные или кормящие женщины, больные с тяжелыми соматическими или неврологическими расстройствами, пациенты с психоорганическими заболеваниями. Клинико-психологические и клинико-иммунологические обследования проводились в день их первого поступления в больницу, так и перед выпиской из больницы для оценки и сравнение эффективности антипсихотического и иммунологического лечения. Шкала PANSS использовалась для оценки психопатологического статуса. Иммунокорректоры вводили внутримышечно по 1 мл в течение 10 дней. Результаты лечения оценивались путем тестирования и оценки повторных иммунных показателей. Иммунологические исследования проводились в НИИ иммунологии Рес.Узбекистан.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что пациенты получавшие иммуномодуляторы, наряду с антипсихотическим препаратом, указывает на то, что пациенты в этой группе имели нормальный иммунные показатели крови, уровни лимфоцитов ($2057 \text{ абс} \pm 38\% \pm 38\%$), $\text{CD3} + (57\% \pm 1607\text{abs})$, Ожидается $\text{CD8} + (18\% \pm)$, нормальный ИРИ ($\text{CD4} + / \text{CD8}$) в норме ($1,7 \pm$), $\text{CD20} + (698 \text{ абс. Или } 19\% \pm)$ снижается до нормы, $\text{IgM} (129 \text{ мг}\%)$ и $\text{IgG} (980 \text{ мг} \%)$ увеличение до нормы. Наоборот, образцы крови из нашей контрольной группы были повторно исследованы и показали, что иммунологический статус не изменился по отношению к I группе.

Учитывая описанные выше изменения иммунологических показателей у больных с впервые диагностированной ОППР и их динамику в процессе лечения, можно считать, что полученные данные наиболее логично вписываются в гипотезу вовлечения иммунных механизмов в развитии данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Иммунологические параметры могут дать информацию и данные могут использоваться в качестве маркеров при прогнозировании течения и прогрессивности полиморфного психотического расстройства.

2) Результаты иммунологических показателей у больных с первым диагностированным острым психозом показал неоднозначность их изменений в зависимости от длительности заболевания.

Острое полиморфная психотическая расстройства (давность заболевания не более 1 месяца) с быстрым нарастанием психотической симптоматики ассоциировано с тенденцией к снижению количество Т-лимфоцитов CD2, повышению содержание HLADR+ лимфоцитов и IgG и снижения количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)

3) Выявленные корреляции между типами редукции психопатологических расстройств и особенностями изменений иммунного статуса, могут быть использованы для оценки эффективности терапий, качества ремиссии и обоснованности назначения поддерживающей терапии нейрореплептиками пролонгированного действия.

4) Выравнивание иммунологических показателей и улучшение психического состояния у больных с психотическими рецидивами и в период ремиссий после 10-ти дневного курса иммуномодуляторами, дает возможность рекомендовать к применению иммуномодуляторы в комплексной терапии острых полиморфных психотических расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Изменения показателей Т-системы иммунитета у больных острой шизофренией в процессе лечения //Актуальные вопросы психиатрии и наркологии: Тезисы докл. Четвертого съезда психиатров и наркологов Пермской области. — Пермь. — 1991. — С. 28.
2. Никитина, В. Б. Иммунокоррекция и иммунореабилитация при психических расстройствах / Т. П. Ветлугина, С. А. Иванова, О. А. Лобачева, В. Б. Никитина, В. Ф. Лебедева II Метаболические механизмы иммунореактивности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. -Красноярск, 2004. - С. 107—108.5. Состояние Т-системы иммунитета у больных с впервые диагностированной приступообразно-прогредиентной шизофренией //Ж. невропатол. и психиатрии. -1991. — N. 8. — С. 47—49.
3. Nikitina, V. Role of immune mechanisms in formation of variants of adaptation in persons with PTSD / V. Nikitina, T. Vetlugina, E. Epan-chintseva, V. Semke // European Psychiatry. - 2010. - Vol. 25. -Suppl. 1. - P. 833.
4. Субпопуляция чувствительных к теофиллину Т-лимфоцитов у больных с дебютом шизофрении //Теоретические и прикладные исследования в иммунологии: Тезисы докл. научно-практической конференции молодых ученых. — Пермь. — 1990. — С. 32.
5. Черенько, В. Б. Система иммунитета при разных уровнях психических расстройств / Т. П. Ветлугина, С. А. Иванова, О. А. Никифорова, В. Б. Черенько II Сибирский вестник психиатрии и наркологии. -1996. - № 2. - С. 77—78.

РЕАКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРЫЙ ПОЛИМОРФНЫЙ ПСИХОЗ

Гопурова Гулчехра Фарухтдиновна, Ходжаева Назира Исламовна,
Султанов Шохрух Хабибуллаевич

Ташкентский Государственный стоматологический институт

Gulchehra1986@mail.ru

Мазкур илмий мақолада ўткир полиморф психотик бузилишлар оқибатида юз берадиган иммун тизимдаги ўзгаришлар ва уларни иммункоррекцияловчи иммуномодуляторлар билан даволаш натижасида иммун тизимнинг кўрсаткичлари яхшилаш, антипсихотик давога резистентликни олдини олиш чора тадбирлари тўғрисида ёритилган.

Калит сўзлар. Ўткир полиморфик психоз, иммунитет, стресс, психоз, пансс.

SUMMARY

IMMUNE SYSTEM RESPONSE TO ACUTE POLYMORPHIC PSYCHOSIS

Gopurova Gulchekhira Farukhtdinovna., Hodjaeva Nazira Islamovna.,
Sultanov Shohruh Habibullaevich.

Tashkent State Dental Institute

Gulchehra1986@mail.ru

This scientific article is about changes in the immune system resulting from acute polymorphic psychotic disorders and about improvement of the immune system as a result of the use of immunocorrecting immunomodulators in the treatment, as well as measures to prevent resistance during antipsychotic therapy.

Key words. Acute polymorphic psychosis, immunity, stress, psychosis, immune system, panza.

УДК 577.352+612.821.41

N-24 АЛКАЛОИДИНИНГ ҚОН ТОМИР СИЛЛИҚ МУСКУЛ ХУЖАЙРАЛАРИГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

Зарипов Абдисалим Абдикаримович¹., Есимбетов Адилбай.Тлепович².,
Ботирова Зебо Махмадали қизи³., Омонтурдиев Сирожиддин
Зоирович³., Жўрақулов Шерзод Ниятқобилович⁴., Усманов Пулат
Бекмуратович³.

Бердақ номидаги Қорақалпоқ давлат университети., Самарқанд ветеринария медицинаси институти, Нукус филиали., ЎЗМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти., ЎЗР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси институти.

salimz10@mail.ru

Калит сўзлар. Силлиқ мускул хужайра, алкалоид, Ca²⁺ канал, верапамил, релаксанти.

Кириш. Жаҳонда илмий тадқиқот марказларида қон томир тизими касалликларини даволаш ва олдини олиш мақсадида фармакологик

препаратлар ишлаб чиқариш йўналишида алкалоидлар истиқболли манбалар ҳисобланиши тасдиқланган [1,2].

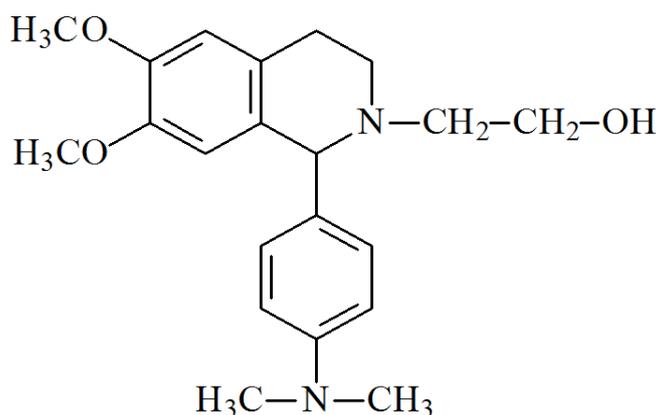
Бугинги кунда табиий манбаларнинг етишмаслиги ва биологик фаолликларининг кенг миқёсдалигини ҳисобга олиб, алкалоидларни мақсадли ажратиш ва уларнинг ҳосилаларини синтез қилишни тақоза этмоқда[3,4].

Кўплаб синтетик ва ярим синтетик дори воситалари алкалоидларнинг таркивий модификациялари бўлиб, препаратнинг таъсирини кучайтириш ёки ўзгартириш ва ножўя таъсирларини камайтиришга қаратилган.[5]

Адабиёт маълумотлари таҳлилининг кўрсатишича, табиий ва синтез йули билан олинган изохинолин қатори алкалоидлари ўзининг кучли фармакологик таъсирга эгаллиги билан бошқа гуруҳ алкалоидларидан кескин фарқ қилади [6].

Артериал гипертензия касалликларида изохинолин қатори алкалоидларининг турли синф вакиллари самарали гипотензив ва спазмолотик таъсир хусусиятига эгаллиги аниқланган [7], бу эса ушбу синф вакиллариининг қон томир силлиқ мускул ҳужайраларининг қисқариш фаоллигини сусайттириб, релаксанти таъсирга эгаллигини билдиради [8].

Шу сабабдан ҳам бу ишнинг мақсади изохинолин қатори алкалоиди N-24 (1-(4'-Диметиламинофенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) нинг каламуш аорта препараты қисқариш фаоллигига таъсир механизмларни ўрганишдан иборат.



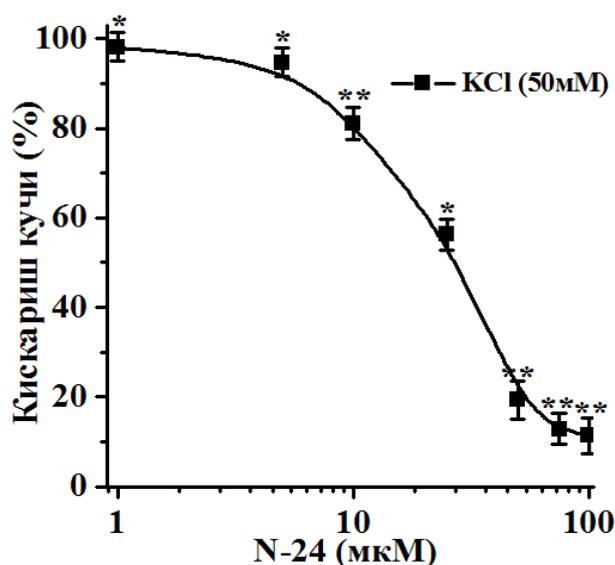
1-расм. N-24 (1-(4'-Диметиламинофенил)-2β-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин) алкалоидини кимёвий структура формуласи.

Тадқиқот усуллари ва материаллари. Тажрибалар оқ, зотсиз каламушларнинг (200-250 г) аорта препаратларида олиб борилди. Тажриба ҳайвонлари цервикал дислокация усулида жонсизлантирилди ва кўкрак қафасини очилиб, аорта қон томири жарроҳлик усулида ажратиб олинди ва Кребс – Хенселейт физиологик эритмаси ((мМ): NaCl 120,4; KCl 5; NaHCO₃ 15,5; NaH₂PO₄ 1,2; MgCl₂ 1,2; CaCl₂ 2,5; C₆H₁₂O₆ 11,5, HEPES pH 7.4.) билан перфузияланган махсус камерага (5 мл) жойлаштирилди.

Айрим тажрибалар учун таркибида Ca^{2+} бўлмаган Кребс эритмалари ҳам ишлатилди. Бунинг учун Кребс эритмасига ЭГТА (1 мМ) кўшилди. Физиологик эритмалар карбоген ($95\% \text{O}_2$, $5\% \text{CO}_2$) билан оксигенланди ва ҳарорати U-8 ультратермостати ёрдамида $+37^\circ\text{C}$ да ушлаб турилди. Аортани ўраб турган бириктирувчи тўқима ва ёғ қатлами олиб ташлангандан сўнг, аорта $\sim 3-4$ мм ли ҳалқа кўринишида сегментларга бўлинди [9]. Аорта ҳалқалари Grass FT.03 (Grass-Telefactor, США) датчикига платинали симдан ясалган илгаклар ёрдамида уланади. Бундай ҳолатда аорта ҳалқалари ~ 60 мин. давомида мувозанатга келгунга қадар ушлаб турилди. Ҳар бир препаратга 1 гр (~ 10 мН) га мос келадиган бошланғич кучланишни берилди. Қисқариш кучи механотрондан келувчи сигнал кучайтиргичга узатилади ва Endim 621.02. самописеци ёрдамида қайд қилиб олинади.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Қон томир силлиқ мускул хужайралари функционал фаоллиги таъминланишида $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ динамик ўзгариши катта аҳамиятга эга бўлиб, силлиқ мускул хужайрасида KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи бевосита плазмалеммасида жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлар активацияси билан боғлиқлиги тасдиқланган[10,11].

Дастлабки тажрибаларда N-24 алкалоиди (5-100 мкМ) концентрацияда каламуш аорта препаратининг базал тонусига таъсир қилмади. Демак, тинч ҳолатда N-24 алкалоиди каламуш аорта силлиқ мускул хужайраси (СМХ) фаолиятига таъсир қилмайди, лекин кейинги тажрибаларда N-24 алкалоидининг KCl (50 мМ) билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқаришига таъсири ўрганилганда концентрацияга боғлиқ ҳолатда (5- 100 мкМ) кучли релаксант таъсирга эга эканлиги аниқланди (2-расм).



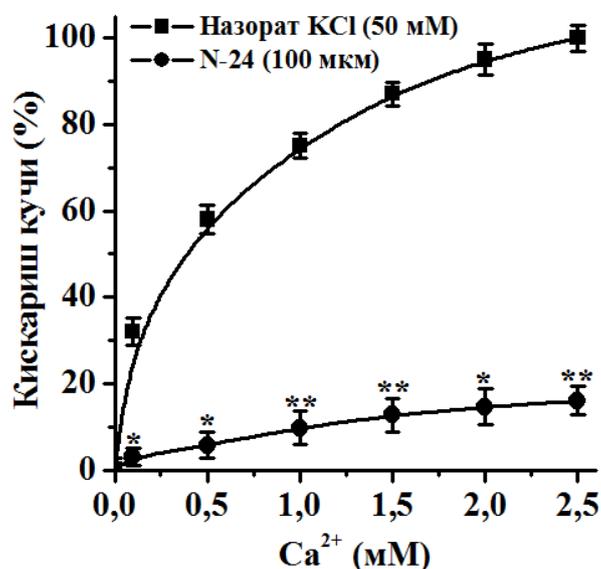
2–расм. N-24 алкалоидининг аорта силлиқ мускули препаратиди KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келган қисқариш фаоллигига концентрацияга боғлиқ релаксант таъсири.

KCl 50 мМ ли таъсирида юзага келган қисқариш кучи 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишонччилик кўрсаткичи * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 6$).

Жумладан, N-24 алкалоиди 5 мкМ концентрацияда аорта препарати қисқариш фаоллиги амплитудасини назоратга нисбатан $5.3 \pm 3.2\%$ га сусайтириши аниқланди, шунингдек 100 мкМ концентрацияда бу қиймат $88.7 \pm 4.1\%$ ни ташкил қилиши қайд қилинди. KCl (50 мМ) ёрдамида чақирилган максимал қисқаришини N-24 алкалоидини 50% гача (EC_{50}) камайтириши 26.2 мкМ ($pD_2(-\log EC_{50}) = 4,5816$ мкМ) концентрациясида қайд этилди.

Навбатдаги тажрибаларда юкаридаги келтирилган тахминни текшириб кўриш учун, Кребс–Хензелейт физиологик эритмаси таркибиди $CaCl_2$ концентрациясини ўзгартириш асосида ёки $[Ca^{2+}]_{out}$ концентрацияси 0,5–2,5 мМ диапазонда N-24 алкалоидининг релаксант таъсири ўрганилди. Бунда $[Ca^{2+}]_{out} = 2,5$ мМ шароитда силлиқ мускул препаратининг изометрик қисқариш кучи амплитудаси максимал қийматга етиши қайд қилинди [12].

Натижаларда N-24 алкалоидининг релаксант таъсири $[Ca^{2+}]_{out}$ концентрациясига боғлиқ амалга ошиши аниқланди, бунда алкалоид мавжуд инкубация шароитда аорта препаратининг қисқариш фаоллигини назоратга нисбатан $83.9 \pm 3.2\%$ гача камайтирди (3–расм). Ушбу олинган натижалар ўрганилган алкалоиднинг вазорелаксант таъсири хужайра мембранасидаги потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналли фаоллигини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини тасдиқлайди.

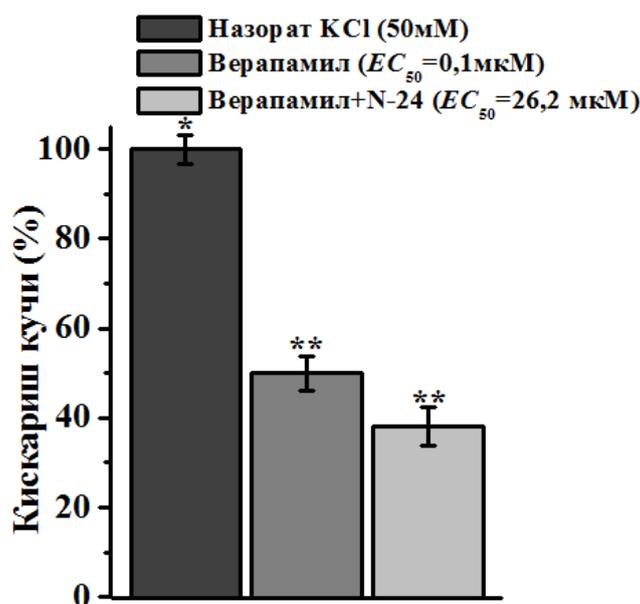


3-расм. N-24 алкалоидининг каламуш аорта қон томири силлиқ мускул препаратиди KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш фаоллигига $[Ca^{2+}]_{out}$ концентрациясига боғлиқ релаксант таъсири.

KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи назорат (100%) сифатида қабул қилинган (барча ҳолатларда ишончилилик кўрсаткичи $*p < 0,05$, $**p < 0,01$; $n=5$).

Юқорида қайд этилган натижаларга ойдинлик киритиш мақсадида, потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналнинг специфик блокатори – верапамил (0,1 мкМ) ёрдамида қўшимча тажрибалар амалга оширилди ва таҳлил қилинди [13].

Бунда верапамил (0,1 мкМ) инкубацияси шароитида аорта силлиқ мускул препаратининг қисқариш кучини назоратга нисбатан $50 \pm 3,8\%$ га камайтириши ва ушбу шароитда N-24 алкалоиди (26,2 мкМ) қисқариш кучини қўшимча $11,9 \pm 4,2\%$ гача сусайтириши аниқланди (4–расм).



4-расм. N-24 алкалоидининг каламуш аорта қон томири силлиқ мускул препаратиде потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -канал специфик блокатори – верапамил (0,1 мкМ) инкубацияси шароитида KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш фаоллигига релаксанти таъсири.

KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи назорат (100%) сифатида қабул қилинган (Барча ҳолатларда $*p < 0,05$; ва $**p < 0,01$; $n=7$).

Ушбу олинган натижалар N-24 алкалоидининг силлиқ мускул ҳужайралари плазмолеммасидаги Ca^{2+} -каналларини блоклаш хусусиятига эгаллигини қўшимча тарзда тасдиқлайди.

ХУЛОСА. Олинган тажриба натижалари асосида қуйидаги хулосага келиш мумкин, N-24 алкалоиди кучли релаксанти таъсирга эга бўлиб KCl (50 мМ) ёрдамида чақирилган қисқариш кучини сезиларли даражада камайтирди. Ушбу жараёнда силлиқ мускул ҳужайралари плазмолеммасида жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -канални блоклаши натижасида уларга Ca^{2+} ионларини кириши камайиши сабабли мускул бўшашишига олиб келади. Бу тахминни потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -канал специфик

блокатори верапамил ёрдамида олинган натижалар ҳам қўшимча далиллади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Kurian A., Sankar M.A. Medicinal plants. In: Peter KV, editor. Horticultural Science Series-2. New Delhi, India: New India Publication Agency; 2007.
2. Andrea G. Reserpine: The Treatment of Hypertension as a Cause of Depression.-2012. Available from: <http://flipper.diff.org/app/items/3998>
3. Майофис Л.С. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов // Медицина-1964. С.4-10.
4. Aniszewski T. Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology, and Applications: Second Edition-2015; С.195-258
5. Manfred Hesse. Alkaloids. Nature's Curse or Blessing. — Wiley-VCH-2002; С.309.
6. Юсупов А.Б Алимова М. Биологических активность изохинолиновых алкалоидов// Евразийский Союз Ученых. Химические науки. – 2016. V.6. С. 127
7. Zaima K., Takeyama Y., Koga I., Saito A., Tamamoto H., Azziz S.S., Mukhtar M.R., Awang K., Hadi A.H., Morita H. Vasorelaxant effect of isoquinoline derivatives from two species of *Popowia perakensis* and *Phaeanthus crassipetalus* on rat aortic artery // J. Nat. Med. – 2012. – V.66(3). – P.421–427.
8. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Вазорелаксантное действие алкалоида 1-(4'-хлорфенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин на функциональную активность гладкомышечных клеток аорты крысы. Universum–2019. Выпуск: 11(65). С.32-35.
9. Блаттнер Р. и др. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ. / Под. ред. О.М. Авакяна. - М.: Мир, 1983. С. 208.
10. Vandier C., Jean-Yves Le Guennec, Bedfer G. What are the signaling pathways used by norepinephrine to contract the artery? A demonstration using guinea pig aortic ring segments // Adv. Physiol. Educ. – 2002. – V. 26. – P. 195–203.
11. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation // Adv. Physiol. Edu. – 2003. – V. 27. – P. 201–206.
12. Nishimura K., Ota M., Ito K. Existence of two components in the tonic contraction of rat aorta mediated by alpha 1-adrenoceptor activation // British Journal of Pharmacology. – 2002. – V.102. – P.215–221.
13. Cleary L., Vandeputte C., Kelly J.G., Docherty J.R. Actions of R- and S-verapamil and nifedipine on rat vascular and intestinal smooth muscle // Auton. Autacoid. Pharmacol. – 2004. – V.24. – P.63–67.

РЕЗЮМЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ АЛКАЛОИДА N-24 НА
СОСУДИСТЫЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ

Зарипов Абдисалим Абдикаримович., Есимбетов Адилбай.Тлепович.,
Ботирова Зебо Махмадали қизи., ОмонтурдиевСирожддин Зоирович.,
Жўрақулов Шерзод Ниятқобилович., Усманов Пулат Бекмуратович.
Каракалпакский государственный университет имени Бердах.,Нукусский
филиал Самаркандского института ветеринарной медицины.,³Институт
биофизики и биохимии при Национальном университете.,Институт химии
растительных веществ АН РУз.

salimz10@mail.ru

Изучено действие алкалоида N-24 на функциональную активность гладкомышечных клеток аорты крысы. Оценку сократительной активности гладкой мускулатуры аорты крысы проводили с помощью механографической установки и механотрона FT-03 (Grass-Telefactor, США) в условиях гиперкалиевой раствор-индуцированной контрактуры.

Обнаружено, что N-24 (5–100 мкМ) обладает выраженным вазорелаксантным действием, и установлено, что релаксантный эффект N-24 обусловлен модуляцией активности Ca^{2+}_L -каналов плазмолеммы ГМК.

Ключевые слова. Гладкая мышечная клетка, алкалоид, Ca^{2+} канал, верапамил, релаксант.

SUMMARY
INVESTIGATIONS ON THE EFFECT OF ALKALOID N-24 ON
VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELLS

Zaripov Abdusalim Abdikarimovich., Esimbetov Adilbay.Tlepovich.,
Botirova Zebo Makhmadali қизи., OmonturdievSirozhddin Zoirovich.,
Zhўraqulov Sherzod Niyatkobilovich., Usmanov 3Pulat Bekmuratovich.

Karakalpak State University named after Berdakh.,Nukus branch of the
Samarkand institute of veterinary medicine.,Institute of Biophysics and
Biochemistry, National University of Uzbekistan.,Institute of Chemistry of Plant
Substances, Academy of Sciences of Uzbekistan

salimz10@mail.ru

The effect of alkaloid N-24 on the contractile activity of the rat aorta smooth muscle cells was studied. Contractile activity of rat aortic smooth muscle, precontracted with high potassium, was evaluated by mechanographic technique using isometric force transducer FT-03 (Grass-Telefactor, USA).

Obtained results suggest that N-24 (5-100 micromol/L⁻¹) relaxes the aorta SMC by supressing of Ca^{2+} -channels of SMC.

Keywords. Smooth muscle cell, alkaloid, Ca^{2+} channel, verapamil, relaxant.

L-КАРНИТИН ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ МЎЪТАДИЛ ТАРКИБИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ

Исаджанов Музаффар Суннатович., Туреева Галия Матназаровна.,
Саидов Саидамир Аброрович.

Тошкент фармацевтика институти

muzaffarm_13@mail.ru

Калит сўзлар. L-карнитин, ёрдамчи моддалар, таблеткалар, гигроскопиклик, ишқаланиш қаттиқлиги ва парчаланиши, намлик тортувчанлиги, таблетка оғирликлари.

Кириш. Карнитин лизин аминокислотасининг ҳосиласи бўлиб, кимё-вий тарафдан бу (3R)-3-гидрокси-4-триметиламмонио-бутаноат, яъни 3-Карбокси-2-гидрокси-N,N,N-триметил-1-пропанамин гидроксид ички тузи. Карнитинни биринчи бўлиб, мушакларнинг экстрактидан ажратилганлиги сабабли унинг номи латинча *carnis* (гўшт) сўзидан келиб чиққан. 1960 йилда Лейпцигда Erich Strack томонидан карнитиннинг синтезланган шакли олиниб, унинг умумий биологик таъсирлари ўрганилди [1]. Карнитиннинг 2 та стереоизомеридан фақат L шакли– левокарнитин (*Levocarnitinum*) биологик фаол модда. L-карнитиннинг кашф этилгандан бери 100 йил ўтган бўлсада, унинг турли хил таъсирини ўрганиш ҳозиргача давом этмоқда. Чоп этилган клиник синовлар натижаларига кўра L-карнитин организмда қатор муҳим функцияларни бажариш учун аниқланган ва у ҳозирда тиббиётнинг турли соҳаларида кенг қўлланилади. Биринчи навбатда, L-карнитин табиий энергетик алмашинувининг муҳим элементи ҳисобланиб, унинг ёрдамида, ёғларни парчаланиш натижасида ҳосил бўладиган энергияда мушакларни, юракни, жигар, буйракни ва хужайраларни озиклантиради [1].

Ҳозирда кунда левокарнитиннинг спорт соҳасида самарали воситаси бўлиши аниқланган. Шунингдек, спортсменларда қўллашнинг самараси жисмоний ишчанлигини стимуллаш, интенсив жисмоний юкланишларга адаптация жараёнини енгиллаштириш, юракнинг миокард тўқималарга, стресснинг жароҳатлантирувчи таъсирини кескин камайтириш, гипоксия даражасини пасайтириш, мушакларнинг тикланишини таъминлаш, иммун тизимини фаоллантириш билан боғлиқ [2,3].

L-карнитиннинг яна бир кенг қўлланган соҳаси бу педиатрия. Ҳоми-ланинг етилиши ривожланиши ва ўсишини таъминлаш, ёш болаларнинг жисмоний ва психомотор ривожланишида, турли неврологик касаллик-ларни, айрим анемия турларини даволашда, янги туғилган чакалоқларнинг юрак функцияларини бузилишида (диастилик ва систолик функциялари, аритмия ва бошқ.), ютиш рефлексини ривожланишида, боланинг вазни ошишида, нафас олиш функцияларини яхшиланишида L-карнитин самарали восита бўлиши тасдиқланган [4].

Юрак-қон томир тизимига L-карнитиннинг ижобий таъсири, биринчи навбатда, юрак қон томирларни химоя қилиш, қондаги “зарарли” холестерин миқдорини камайтириш, миокардда метаболик жараёнларни нормал-лаштириш билан боғлиқ. Шунини ҳисобига L-карнитин юракнинг хуружи хавфини камайтириш, ишемик ва инсультлардан сўнг тикланиш жараён-ларида кенг қўлланилади [1,5].

Клиник тадқиқотларда L-карнитиннинг стрессга чидамлигини ошириш, депрессия ҳолатини камайтириш, нейропатик оғриқларни пасайтириш, мия ва жисмоний фаолликни оширишда, янги мускул толаларни ривожлантириши ва шакллантиришда (анаболик таъсири) иштирок этишида қайд этилган [6,7].

Одам организмида L-карнитиннинг эндоген синтези, кўпинча, фақат унинг 10–25% керакли бўлган эҳтиёжини таъминлайди ва айрим ҳолатларда уни етишмовчилигини (эндоген синтезининг даражаси сустлиги ва кундалик рационда миқдори пастлиги) турли патологик ҳолатларга, биринчи навбатда, бирламчи карнитин етишмовчилиги синдромига сабабчи бўлиши мумкин [2]. Шунинг учун левокарнитин нафақат турли мутахассислар ва шифокорлар, ҳамда пархез озикланувчилар ва спортчилар орасида ҳам машҳур бўлди.

Ҳозирда L-карнитиннинг турли шакллари: эритмалари, капсулалари, таблеткалари, асосан ҳорижда ҳар-хил савдо номлари билан ишлаб чиқарилмоқда: Алмиба, “L-карнитин-300”, “Кардонат”, “Карнитен”, “Инестом”, “Картан”, “Карнифит”, “Карнитина хлорид”, “Элькар” ва бошқ. Республикамизда эса L-карнитиннинг ҳозирча фақат эритмалари (инъекцион ва ичиш учун мўлжалланган) МЧЖ “Jurabek Laboratories” корхонасида чиқарилмоқда.

Тадқиқотлар мақсади. Юқоридагилардан келиб чиқиб, L-карнитиндан генерик таблетка шаклини яратиш йўли билан уни маҳаллийлаштириш мақсадида бир қатор ёрдамчи моддаларни (тўлдирувчи, боғловчи, сирпантирувчи) L-карнитин таблеткалар сифатига таъсири ўрганилиб, уларнинг мўътадил таркибини ишлаб чиқиш ва тадқиқот мақсадини ташкил этди.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. L-карнитин таблеткалар учун мўътадил ёрдамчи моддаларни танлаш мақсадида 5- модели таблетка массалари тайёрланди (таркиблар 1-жадвалда келтирилган). Бунда таблеткалар 11 мм диаметрда, 0,5г дан 120 МПа босим остида прессланди. Олинган таблеткаларнинг физик–механик кўрсаткичлари МҲда келтирилган усуллар бўйича ўрганилди [8].

L-карнитиннинг гигроскопиклигини ҳисобга олиб, таблеткаларнинг 58 ва 90% нисбий намлик шароитларида нам тортувчанлиги ўрганилди. Бунинг учун МҲда келтирилган усулдан фойдаланилди [9]. Тажрибаларда ҳар бир таркиб бўйича тайёрланган таблеткалардан 5 та дан намуналар олиниб 58 ва 90% нисбий намликни ҳосил қилувчи климатик камераларга жойлаштирилди (25⁰ С) ва 7 сутка давомида таблеткаларнинг нам тортиш кинетикаси ўрганилди.

Олинган натижалар. Ўрганилган таркиблар бўйича олинган таблеткаларнинг физик-технологик кўрсаткичларни аниқлаш натижалари 2- жадвалда кел-тирилган. L-карнитин таблеткаларининг 58 ва 90% нисбий намлик шароит-ларида нам тортувчанлик кинетикасини ўрганиш натижалари 1 ва 2 расм-ларда келтирилган.

Жадвал 1

L-карнитин таблетка массаларини ўрганилган модели таркиблари

Олинган компонентлар,% (г)	Таркиблар				
	1	2	3	4	5
Карнитин тартрат	0,330	0,330	0,330	0,330	0,330
Аэросил	1% (0,005)	2% (0,01)	3% (0,015)		
Тальк				1% (0,005)	
Крахмал					1% (0,005)
Магний стеарат	1% (0,005)	1% (0,005)	1% (0,005)	1% (0,005)	1% (0,005)
Спирт этил,70%	Етарли микдорда				
ПВП 5% ли эритмаси 70% этил спиртда		Етарли микдорда		Етарли микдорда	
Натрий-КМЦ 2% эритмаси			Етарли микдорда		Етарли микдорда
МКЦ, г	0,5 гача				

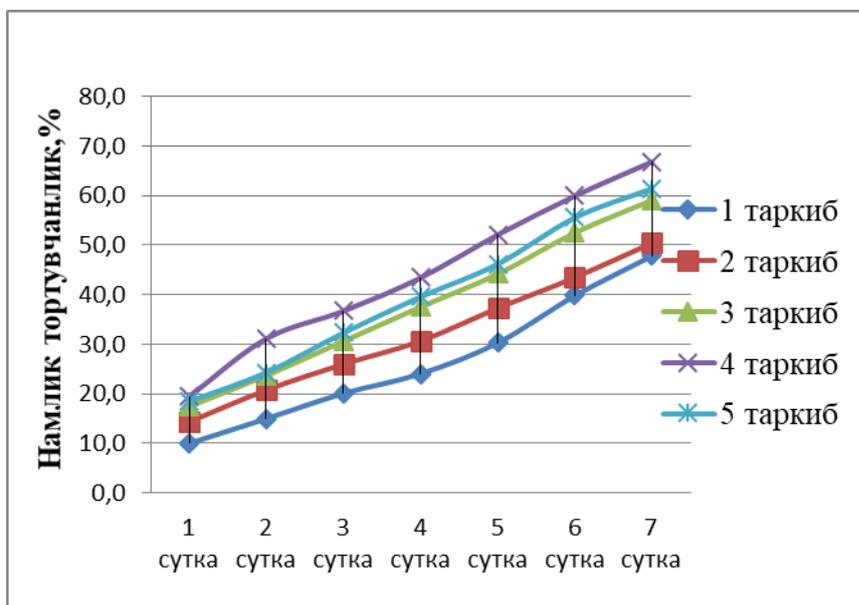
Жадвал 2

L-карнитин таблеткаларининг физик-механик кўрсаткичларини ўрганиш натижалари

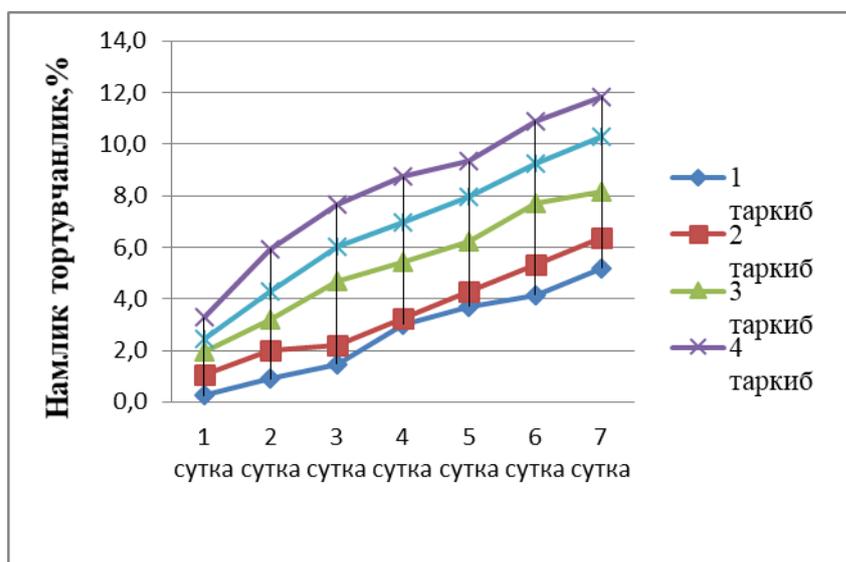
Ўрганилган кўрсаткичлар	Таркиблар				
	1	2	3	4	5
Ташқи кўриниши	Четлари текис, ўртаси чизикли оқ рангли таблеткалар, диаметри 11мм				
Қаттиқлик, Н	83±1,92	95±1,30	97±1,5	71±1,60	85±2,41
Ишқаланишга қаттиқлик,%	98,5±1,2	98,7±1,3	98,9±1,1	98,1±1,4	98,4±1,5
Парчаланувчанлик дақ	9±1,0	10±1,0	12±1,0	8±1,0	9±1,0

Олинган тажрибалар натижаларига кўра ўрганилган 5-та таркиблардан олинган таблеткаларнинг ташқи кўринишида фарқ кузатилмади. Силинган бўлган қаттиқлиги 71-97 Н; ишқаланишга қаттиқлиги 98,1-98,9; парчала- нувчанлиги 8-12 дақ. оралиғида бўлиши ва улар МХ талабларига жавоб бериши аниқланди.

L-карнитин таблеткаларнинг 58% ва 90% нисбий намлик шароитида нам тортиш кинетики бўйича эса энг яхши натижалар 1 ва 2 таркиб бўй- ича олинган таблеткаларда кузатилди ва шу таркиблар мўътадил деб танланди.



Расм 1. 90% нисбий намлик шароитида L-карнитин таблеткаларининг нам тортувчанлик натижалари.



Расм 2. 58% нисбий намлик шароитида L-карнитин таблеткаларининг нам тортувчанлик натижалари.

ХУЛОСА. L-карнитин таблетка шаклини яратиш мақсадида турли ёр- дамчи моддаларни қўллаган ҳолда 5- та таблетка массали тайёрланди ва

улардан олинган таблеткаларнинг физик-технологик хоссалари: ташқи кўриниши, қаттиқлиги, парчаланувчанлиги ва нам тортиш кинетикаси ўрганилди. Олинган натижаларга асосланиб L-карнитин таблеткаларнинг мўътадил таркиблари танланди.

ФОЙДАНАЛИНГАН АДАБИЁТЛАР

1. Иванова М.Д. Роль левокарнитина в системной терапии пациентов различного профиля и пациентов на хроническом гемодиализе //Сучасна фармакотерапія/Modern Pharmacotherapy.-2014.-№1.-С.81-84
2. Раджабқадиев Р.М., Коростелева М.М. , Евстратова В.С., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А. L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике//Вопросы питания.- Том 84.- № 3.- 2015.-С.4-12
3. Ивянский С.А., Солдатов О.М., Щёкина Н.В., Теплова Н.С., Балыкова Л.А. Новые аспекты применения l-карнитина в спортивной практике // Ульяновский медико-биологический журнал.- 2012.-№ 3. С.97-101.
4. Захарова И.Н., Творогова Т.М. Возможности применения препаратов карнитина в педиатрической практике.// Российский вестник перинатологии и педиатрии- 2008.-№4.-С. 88-93
5. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние l-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях// Медицинский совет 2016.- №10.-С.104-110
6. Malaguarnera M., Vacante M., Motta M., Giordano M., Malaguarnera G., BellaR., Nunnari G., Rampello L., Pennisi G. Acetyl-L-carnitine improves cognitive functions in severe hepatic encephalopathy: a randomized and controlled clinical trial.//Metab Brain Dis. 2011 Dec;26(4):281-290.
7. Трухан Д.И. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов// Медицинский совет • 2017.-№12.-С.182-187
8. Государственная Фармакопея СССР–XI изд.: Вып. 2. Общие методы анализа //МЗ СССР. - 11-е изд. -М.: Медицина, 1990. -400с.
9. Европа фармакопеясида-Ph.Eur.7.0 vol.1 general text 5.11, p.637

РЕЗЮМЕ

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ТАБЛЕТОК L-КАРНИТИНА

Исаджанов Музаффар Суннатович., Туреева Галия Матназаровна., Саидов Саидамир Абборович.

Ташкентский фармацевтический институт

muzaffarm_13@mail.ru

С целью создания отечественных таблеток L-карнитина, широко применяемого за рубежом как эффективное средство в различных

областях медицины, были изучены физико-технологические показатели таблеток L-карнитина (внешний вид, прочность на раздавливание и истираемость, распадаемость, кинетика влагопоглощения). Основываясь на полученных результатах для дальнейших исследований были выбраны два оптимальных состава таблеточных масс L-карнитина.

Ключевые слова. L-карнитин, вспомогательные вещества, таблетки, гигроскопичность, прочность и распадаемость таблеток, влагопоглощение, таблеточные массы.

SUMMARY DEVELOPMENT OF THE OPTIMAL COMPOSITION OF L-CARNITINE TABLETS

Isadjanov Muzaffar Sunnatovich., Tureeva Galiya Matnazarovna., Saidov Saidamir Abrorovich.

Tashkent Pharmaceutical Institute

muzaffarm_13@mail.ru

In order to create domestic L-carnitine tablets, widely used abroad as an effective tool in various fields of medicine, the physical and technological parameters of L-carnitine tablets (appearance, crush strength and abrasion, disintegration, moisture absorption kinetics) were studied. Based on the results obtained, for further research two optimal compositions of the tablet masses of L-carnitine were selected.

Key words. L-carnitine, excipients, tablets, hygroscopicity, tablet strength and disintegration, moisture absorption, tablet masses.

УДК: 616-001. 36-02:616-005.4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ОСМОДИУРЕТИЧЕСКОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

**Каримов Хамид Якубович., Ирисметов Муроджон
Эргашевич.,Алимов Тимур Рауфович.,Шевченко Лариса
Ивановна., Ахмаджонов Арифжан Ньматжонович., Эшназаров
Отабек Нарпулатович.**

*Научно-исследовательский институт гематологии и переливания
крови МЗ РУз.,Республиканский специализированный научно-
практический медицинский центр травматология и ортопедии.*

info.niigem@minzdrav.uz.info@pharmi.uz

Ключевые слова: «Реоманнисол», травма, гемодинамические показатели, физиологические показатели, биохимические показатели крови, переносимость.

Актуальность. Проблема лечения пациентов при критических и экстремальных состояниях, сопровождающих травмы, различной этиологии особенно в остром периоде не теряет своей актуальности [1, с. 6-18; 13 с. 59-66; 22, с. 1-9]. Необходимость своевременного устранения гиповолемического и гипоксического синдрома, нередко

сопровожающего данные состояния, требует простых и эффективных решений [11, с. 1-143]. Восстановление энергетического метаболизма на клеточном уровне и нивелирование гемодинамических нарушений имеет решающее значение в лечении пациентов данной категории [2, с. 1-73; 11, с. 020-022, 15, с. 89-91]. Значительную роль в устранении последствий гипоксии и восстановлении показателей гомеостаза при терапии пациентов с вышеперечисленными состояниями играет инфузионная терапия [10, с. 1-63; 16, с. 122-127; 19, с. 273-282]. На сегодняшний день практически отсутствуют инфузионные препараты, сочетающие в себе все необходимые свойства и способные восстанавливать все основные критически-важные параметры организма [7, с. 3-15; 9, с. 38-41; 14, с. 10-16; 20, с. 28-31].

В связи с этим в НИИ Гематологии и переливания крови был разработан и исследован препарат «Реоманнисол», в состав которого включен естественный метаболит цикла Кребса – сукцинат натрия и маннитол, обладающий антиоксидантными свойствами и диуретическим эффектом [8, с. 1-18]. Существующие аналоги, не обладают в полной мере необходимыми свойствами. Внедрение данного препарата в клиническую практику может позволить значительно облегчить лечение и повысить эффективность терапии пациентов с травмами различной этиологии.

Цель исследования. Исследовать эффективность препарата «Реоманнисол» у пациентов травмами различной этиологии

Материалы и методы исследования. Исследование эффективности препарата «Реоманнисол» проводилось в отделении хирургической реанимации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии (РСНПМЦТО). Испытание открытое, контролируемое, рандомизированное с двумя параллельными группами. В первую группу набрано 30 пациентов, в группу сравнения 30 пациентов.

Для исследования отбирались 60 больных с достоверно установленным диагнозом наличия нарушений водно-электролитного баланса, черепно-мозговой травме, травмы спинного мозга, переломы различной этиологии, синдроме системной воспалительной реакции, жировой эмболии и шоке различной этиологии, проходивших лечение в отделении хирургической реанимации РСНПМЦТО.

Основную группу составили пациенты от 18 и более лет, средний возраст которых составил 44,86 лет, в число которых входило 21 мужчина и 9 женщин.

В группе сравнения было задействовано 30 больных с такими же диагнозами, средний возраст которых составил 45,63 лет и примерно сопоставимой гендерной структурой: мужчин – 19 человек, а женщин - 11. Отбор больных проводился по результатам тщательного клинико-лабораторного исследования.

Больным основной группы (30 человек) был назначен препарат «Реоманнисол» (раствор для инфузий 200 мл), производства СП ООО

«REKA-MED PHARM», Узбекистан по 200 мл 2 раз в сутки в течение 3 дней, внутривенно, капельно на фоне базисной терапии [6, с. 3-5].

Больные, которые составили контрольную группу (30 человек), получали препарат «Реосорбилакт» (200 мл, раствор для инфузий), производства ОАО «Юрия-Фарм», Украина, по аналогичной схеме назначения, на фоне аналогичной базисной терапии.

В ходе проведенного исследования были изучены параметры гемодинамики: артериальное давление (АД) и пульс; физиологические показатели: температура тела и сатурация (SpO₂), которые были измерены при помощи кардиомонитора.

Также были изучены гематологические: гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов и биохимические параметры: АЛТ, АСТ, билирубин, мочевины, креатинин; параметры свертывающей системы крови: фибриноген, тромботест. Изменения биохимических показателей были исследованы с использованием тест-систем производства фирмы HUMAN (Германия) и «Vital» (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия), согласно прилагаемой инструкции, а измерения результатов биохимических анализов были проведены на полуавтоматическом биохимическом анализаторе ВА88А. Измерения результатов биохимических исследований производили при помощи полуавтоматического биохимического анализатора ВА88А (Mindray, Китай). Параметры свертывающей системы были исследованы с использованием автоматического коагулометра «HumaClot Junior» (Human GMBH, Германия) и реактивов Human (Human GMBH, Германия) и «Ренам» (Россия) [15, с. 10-16].

Эффективность и переносимость исследуемого препарата и препарата сравнения оценивалась по специфической оценочной шкале [5, с. 31-34]

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ «Биостатистика 4.03» и приложения Excel с использованием критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности служил $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов клинического обследования у больных, получивших «Реоманнисол» раствор для инфузий 200 мл, производства СП ООО «REKA-MED PHARM», Узбекистан и пациентов группы сравнения, которым вводили «Реосорбилакт» (200 мл, раствор для инфузий), производства ОАО «Юрия-Фарм» представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

Показатели клинического обследования больных на фоне применения препарата «Реоманнисол» (M±m)

Основные показатели	До лечения, n=30	После лечения, n=30	t	p
АД, мм рт. ст.	121,33±3,02	121,00±1,62	0,096	0,924
Пульс (средний), уд./мин	85,23±1,63	81,67±0,90	1,912	0,061
Температура, °С	36,88±0,08	36,82±0,03	0,702	0,485
Сатурация (SpO ₂), %	96,10±0,21	98,37±0,36*	5,447	0,000

Примечание: *- достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными до лечения;

Как видно из представленных данных на фоне лечения препаратом «Реоманнисол» больных опытной групп отмечаются сдвиги, выразившиеся в снижении пульса на 13,6%, который доходил до значений нормальных величин, снижении температуры тела на и улучшении сатурации крови. Динамика этих клинических показателей свидетельствует о том, что применение Реоманнисола на фоне комплексной интенсивной терапии, снижает основные проявления интоксикации организма, улучшает перфузию тканей, улучшает насыщение гемоглобина крови кислородом.

Таблица 2.

Показатели клинического обследования больных на фоне применения «Реосорбилакт» (M±m)

Основные показатели	До лечения, n=30	После лечения, n=30	t	p
АД, мм рт. ст.	123,7± 2,77	123,5±2,21	0,048	0,962
Пульс (средний)	84,7±1,38	83,2±0,84	0,910	0,367
Температура	36,8±0,04	36,9±0,11	0,513	0,610
Сатурация (SpO ₂)	95,8±0,31	98,1±0,25*	5,851	0,000

Примечание: *- достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными до лечения;

Применение в контрольной группе препарата сравнения «Реосорбилакт» 200 мл раствор для инфузий, производства ОАО «Юрия - Фарм», Украина, также сопровождалось положительными сдвигами в изучаемых критериях, которые проявлялись в стабилизации гемодинамических показателей, нормализации пульса, повышении сатурации, нормализацией температуры тела пациентов. Это указывает на то, что препарат обладает дезинтоксикационным эффектом и приводит к снижению интоксикации организма и снижению синдрома системной воспалительной реакции организма. В целом по изучаемым клиническим признакам болезни действие обоих препаратов было

сопоставимо. Повышение показателя сатурации крови пациентов после применения кровезаменителей указывает на их антигипоксантажные свойства. Так, после введения препарата «Реосорбилакт».

Результаты изучения клинико-биохимических показателей крови на фоне лечения «Реоманнисол» раствор для инфузий 200 мл, производства СП ООО «РЕКА-MED PHARM», Узбекистан и у и пациентов группы сравнения, которым вводили «Реосорбилакт» (200 мл, раствор для инфузий), производства ОАО «Юрия-Фарм» представлены в таблицах 3 и 4.

Как видно из таблицы 3, применение препарата «Реоманнисол» раствор для инфузий 200 мл, производства СП ООО «РЕКА-MED PHARM», Узбекистан привело к снижению лейкоцитоза у пациентов с интоксикацией на 30,8%, это говорит о снижении воздействия интоксикации на организм. Также отмечается снижение АЛТ после лечения на 21,2% и АСТ на 27,01%. Билирубин снижался на 19,3%, мочевины снижалась на 13,8%, креатинин на 7,7%.

Таблица 3.

Показатели клинико-биохимических анализов крови у больных, получавших «Реоманнисол» (M±m)

Основные показатели	До лечения, n=30	После лечения, n=30	t	p
Гемоглобин	114,83±1,87	105,08±2,46*	3,169	0,002
лейкоциты	8,05±0,29	8,49±0,43	-0,854	0,397
СОЭ	17,05±2,29	21,29±2,01	-1,388	0,171
АЛТ	83,23±10,54	67,48±10,59	1,054	0,296
АСТ	82,20±10,82	60,00±10,04	1,502	0,139
Билирубин	29,52±4,74	23,73±5,19	0,852	0,413
Мочевина	10,21±2,65	8,90±2,44	0,363	0,718
Креатинин	67,53±3,64	62,37±2,77	1,123	0,266

Примечание: *- достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными до лечения;

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что явления интоксикации, шока, синдрома системной воспалительной реакции, сопровождающиеся гиперкатаболизмом, повышением и изменением клинико-биохимических анализов крови на фоне применения препарата «Реоманнисол» и комплексной дезинтоксикационной и противошоковой терапии снижались до исходного уровня, доказывая дезинтоксикационный эффект препарата, при условии устранения очага инфекции.

Как видно из представленных в таблице 4 данных на фоне применения «Реосорбилакт» (раствор для инфузий - 200 мл, производства ОАО «Юрия-Фарм», Украина) уровень гемоглобина крови статистически значимо не изменялся, при наличии тенденции к незначительному понижению, что может быть связано с гемодилюцией, уровень лейкоцитов

снижался на 20%, уровень АСТ снижается на 4,7% соответственно, по сравнению с показателями до лечения.

После применения инфузионной терапии уровень мочевины и креатинина в крови в сравнимых группах, как видно из таблицы 3 и 4 снижался. При этом, в группе сравнения у пациентов получавших препарат «Реосорбилакт» мочевина и креатинин снижались по сравнению с показателями до лечения на 2,3%, и на 1,13% соответственно. В группе с применением препарата «Реоманнисол» мочевина снижалась на 33%, а креатинин на 37,5% соответственно. Уровень билирубина также имел тенденцию к снижению в группе больных получавших препарат сравнения «Реосорбилакт» – на 34,7%, а в группе, где был применен отечественный препарат «Реоманнисол» снижался на 55%.

Следовательно, изучение биохимических показателей крови свидетельствует о том, что если отечественный препарат «Реоманнисол» оказывает сравнительно заметное действие на уровень трансаминаз крови, сравнительно выраженное действие оказывает на уровень мочевины и креатинина крови, на уровень билирубина за счет дезинтоксикационного эффекта на фоне комплексной интенсивной терапии. Имеющиеся в составе электролиты, такие как натрий, калий, а также кальций и магний, способствуют восполнению и нормализации электролитного состава крови и снижению сдвига рН в сторону метаболического ацидоза, особенно у пациентов с сепсисом.

Таблица 4.

Показатели клинико-биохимических анализов крови у больных, получавших «Реосорбилакт» 200 мл раствор для инфузий, производства ОАО «Юрия-Фарм», Украина (M±m)

Основные показатели	До лечения, n=30	После лечения, n=30	t	p
Гемоглобин	111,07±2,54	100,53 ± 2,69	2,849	0,006
лейкоциты	8,72±0,49	9,80 ± 0,50	-1,543	0,128
СОЭ	18,49±1,88	20,83±1,97	-0,859	0,394
АЛТ	56,47 ±6,52	56,23 ± 7,17	0,025	0,980
АСТ	55,43 ± 7,45	52,87 ± 4,63*	0,292	0,771
Билирубин	27,08±2,61	18,24 ±1,87*	2,768	0,008
Мочевина	6,71 ± 0,61	5,93 ± 0,49	0,993	0,325
Креатинин	61,93 ± 5,76	61,21 ± 4,03	0,102	0,919

Примечание: *- достоверность различия ($p < 0,05$) при сравнении результатов с исходными данными, полученными до лечения;

Далее нами было изучено влияние исследуемого инфузионного раствора на показатели общего анализа крови у обследуемых больных.

Как видно из представленных в таблицах данных, Реоманнисол и Реосорбилакт существенного влияния на уровень гемоглобина, значение цветного показателя и содержания эритроцитов в крови не оказывает.

Отмечается лишь незначительная тенденция к повышению значения указанных показателей крови по сравнению с данными до лечения. И здесь необходимо отметить, что сравниваемые препараты не отличаются между собой не только по средним значениям изучаемых показателей, но и по удельному весу больных у которых повышается в крови уровень указанных показателей крови.

В обеих группах в динамике лечения отмечается почти одинаковое снижение значение СОЭ крови, что свидетельствует об дезинтоксикационном действии изучаемых препаратов.

Следовательно, судя по данным общего анализа крови можно заключить, что препарата «Реоманнисол» оказывают сопоставимое с реосорбилактом минимальное стимулирующее действие на «красную» часть крови. Что касается «белой» части крови, то в данном случае отмечается снижение лейкоцитов за счет дезинтоксикационного эффекта препарата «Реоманнисол» на фоне комплексной интенсивной терапии. При этом необходимо отметить тот факт, что исследуемые нами показатели в основном находились в повышенном состоянии у большинства пациентов, так как имели место различного проявления синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса.

Результаты сравнительной оценки эффективности изучаемых препаратов представлены в таблице 5.

В целом эффективность изучаемых препаратов сравнима. В месте с тем необходимо отметить, что отечественный препарат производства фирмы ООО «РЕКА-MED PHARM» - в 96,7% проявляет высокую эффективность. Отсутствие эффективности не отмечалось ни в одном случае.

Результаты сравнительной оценки переносимости изучаемых препаратов представлены в таблице 6.

Как видно из представленных данных очень хорошая переносимость в контрольной группе наблюдается у 96,7% больных, то в опытной группе у 93,3% больных. А хорошая переносимость представлено в контрольной группе составила 3,3%- это соответствовало 1 пациенту, в опытной группе этот показатель составил 6,6%. Случаев неудовлетворительной переносимости не было выявлено ни в одном случае.

Таблица 5

Результаты сравнительной оценки эффективности изучаемых препаратов

Баллы	Расшифровка баллов (эффективность)	«Реосорбилакт» 200 мл раствор для инфузий, производстваОАО «Юрия-Фарм», Украина	«Реоманнисол» раствор для инфузий 200 мл, производства СП ООО «РЕКА-MED PHARM», Узбекистан
4	Высокая	29–96,7%	29 – 96,7%

3	Умеренная	–	–
2	Низкая	1-3,3%	1-3,3%
1	Отсутствие	–	–

Таблица 6

Результаты сравнительной оценки переносимости изучаемых препаратов

Баллы	Расшифровка баллов переносимости	«Реосорбилакт» 200 мл раствор для инфузий, производства ОАО «Юрия-Фарм», Украина	«Реоманнисол» 200 мл раствор для инфузий, производства СП ООО «РЕКА-MED PHARM», Узбекистан
5	Очень хорошая	29 – 96,7%	28-93,3%
4	Хорошая	1-3,3%	2-6,6%
3	Удовлетворительная	–	–
2	Неудовлетворительная	–	–
1	Крайне неудовлетворительная	–	–

Следовательно, по переносимости препарата сравниваемые группы сопоставимы. Так как очень хорошая и хорошая переносимость препарата имело место у 96,7% контрольной и 93,3% больных опытной групп.

По эффективности препарата, так и по его переносимости обе сравниваемые группы в целом сопоставимы.

На фоне применения как исследуемого, так и сравнительного препаратов происходит у большинства больных тенденция к крайне незначительному статистически незначимому снижению эритроцитов и гемоглобина, по-видимому, обусловленном гемодилюцией, как и содержание лейкоцитов, которое также имеет тенденцию к уменьшению.

Почти аналогичную динамику можно проследить при изучении биохимических показателей крови. Отмечалось снижение ферментов печени (АЛТ, АСТ), билирубина, мочевины, креатинина.

Улучшение клинического течения болезни и регрессии признаков заболеваний, имеющих место у обследуемых нами больных на фоне комплексной интенсивной терапии с применением Реоманнисола, по-видимому, обусловлено дезинтоксикационным его влиянием на организм.

Реоманнисол обладает реологическим, противошоковым, дезинтоксикационным действием. Янтарная кислота и маннитол, входящие в его состав, обладают антиоксидантным действием, при этом янтарная кислота является энергетическим субстратом организма, обуславливая метаболические изменения в клетках, а маннит обладает выраженным диуретическим эффектом.

Имеющиеся электролиты в составе препарата «Реоманнисол» нормализуют электролитный баланс. Так, натрия хлорид имеет регидрирующее действие, восполняет дефицит ионов натрия и хлора при различных патологических состояниях. Кальция хлорид восполняет дефицит ионов кальция, снижает проницаемость клеток и сосудистой сетки, предупреждает развитие воспалительных реакций, повышает устойчивость организма к инфекциям. Калия хлорид восстанавливает водно-электролитный баланс, обладает отрицательным хроно- и батмотропным действием, в высоких дозах – отрицательным ино-, дромотропным и умеренным диуретическим действием, участвует в процессе проведения нервных импульсов.

Кроме того, на результаты лечения могли повлиять и нозологические формы заболеваний, их степень тяжести и вид осложнений имеющих место у обследуемых больных, хотя в рамках наших исследований мы максимально постарались обеспечить сопоставимость сравниваемых групп в этом плане. Немаловажное значение имеет также основные лекарственные препараты, применяемые у обследованных нами больных.

Таким образом, в ходе проведенных исследований, была доказана эффективность применения нового отечественного препарата «Реоманнисол» у пациентов с различного рода травматическими повреждениями опорно-двигательного аппарата.

ВЫВОДЫ. «Реоманнисол» эффективно восстанавливал гемодинамические физиологические показатели при клиническом применении у пациентов с различными видами травм опорно-двигательного аппарата.

Не было обнаружено негативного влияния на гематологические и биохимические показатели при применении препарата «Реоманнисол» у пациентов травматологического профиля.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян В.В. Организация медицинской помощи при множественной и сочетанной травме (политравме). Клинические рекомендации (протокол лечения) (проект) // Политравма. 2015. №4. С. 6-18.
2. Афендулов С. А., Журавлев Г. Ю. Переливание компонентов крови и кровезаменителей. – Тамбов, 2010. С. 1-73.
3. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови (Справочник врача) // СПб, 2010. – С. 1-202.
4. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Мошнина Е.В., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Соловьева О.Д., Матюшкова Е.А. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой // Журнал МедиАль. 2014. №1 (11). – 23-26.

5. Гаркави Д., Гаркави А., Лычагин А. Универсальный способ персонифицированной оценки результатов лечения у пациентов ортопедо-травматологического профиля // Врач. – 2014. – Т. 7. – С. 31-34.
6. Городецкий В.М. Современные принципы трансфузионной терапии травматической массивной кровопотери // Гематол. и трансфузиология, 2012. – №3 – Т.57. – С. 3-5.
7. Зарубина И.В. Метаболическая коррекция полиорганной недостаточности в раннем периоде травматического токсикоза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2012. – Т. 10. – №. 4 – С. 3-15.
8. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И., Стафорова Е.Ю., Кузьмичева Е.Л. Состав кровезаменителя // Агентство по интеллектуальной собственности республики Узбекистан. Патент на изобретение № IAP 05053 17.06.2015. – С. 1-18.
9. Лазарев В.В., Ермолаева К. Р., Кочкин В. С., Цыпин Л. Е., Попова Т. Г., Бологов А. А., Ваганов Н. Н. Влияние сукцинатсодержащего раствора на уровень основного обмена в периоперационном периоде у детей // Анестезиология и реаниматология. 2015. №1. – С. 38-41.
10. Прасмыцкий О. Т., Ржеутская Р. Е. Инфузионная терапия учеб.-метод. пособие. – 2011. - С. 1-63.
11. Самохвалов И. М. и др. Анестезиологическая и реаниматологическая помощь пострадавшим с политравмой: современные проблемы и пути их решения //СПб.: ИнформМед. – 2013. – С. 1-143.
12. Селиванов Е.А., Слепнёва Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Место фумаратсодержащих антигипоксических инфузионных растворов в интенсивной терапии шока на догоспитальном этапе // Скорая Медицинская Помощь, 2013. – Т.14. – №2. - С. 020-022.
13. Синица Н.С., Кравцов С.А., Агаларян А.Х., Обухов С.Ю., Малев В.А. Некоторые проблемы лечения политравмы у детей // Политравма. 2017. №4. С. 59-66.
14. Скопинцев Д.А., Кравцов С.А., Шаталин А.В. Влияние инфузионной терапии на гематологические показатели у пострадавших с политравмой при межгоспитальной транспортировке // Политравма. 2011. №4. – С. 10-16.
15. Стяжкина С.Н., Пилина Н.А., Гасанова С.М., Исупова В.Н. Эффективность реосорбилакта в комплексном лечении сочетанной травмы (обзорная статья) // Проблемы Науки. 2016. №36 (78). – С. 89-91 .

16. Темиргалиев М.Б., Тулеутаев Т.Б., Нуржан К.М., Урузбаева Г.А., Проказюк А.А., Кулжанова А.К., Якупов Х.Ф. Гиперосмолярная терапия при лечении тяжелой черепно-мозговой травмы // Вопросы анестезиологической практики: Медицина (Алматы), 2018 №4 (190). – С. 122-127.]
17. Шлапак И.П., Галушко А.А. Периоперационная инфузионная терапия // МНС. 2015. №1 (64). – С. 16-19.
18. da Costa LGV, Carmona MJC, Malbouisson LM, Rizoli S, Rocha-Filho JA, Cardoso RG, Auler-Junior JOC. Independent early predictors of mortality in polytrauma patients: a prospective, observational, longitudinal study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017 Aug;72(8). – С. 461-468. doi: 10.6061/clinics/2017(08)02.
19. Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016 - Jun;42(3): - P. 273-282. doi: 10.1007/s00068-015-0628-3. Epub 2016 Feb 4.
20. Iakovlev AIa, Niazmatov AA, Zarechnova NV, Zaitsev RR, Emel'ianov NV, Mokrov KV, Chichkanova AS. [Effect of antihypoxant infusion on microbial endotoxin circulation in obstructive jaundice patients]. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(2): - P. 28-31.
21. Lee J.Y., Hong T.H., Lee K.W., Jung M.J., Lee J.G., Lee S.H. Hyperchloremia is associated with 30-day mortality in major trauma patients: a retrospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Oct 4; 24(117) – С. 1-9.
22. Ovidiu Horea Bedreag, Marius Papurica, Alexandru Florin Rogobete Mirela Sarandan, Carmen Alina Cradigati, Corina Vernic, Corina Maria Dumbuleu, Radu Nartita and Dorel Sandesc New perspectives of volemic resuscitation in polytrauma patients: a review // *Burns & Trauma*. – 2016. – V.4(5). – P. 1-5. <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0029-9>

**ТРАВМА ПРОФИЛИГА ЭГА БЕМОЛЛАРДА
АНТИОКСИДАНТ ХУСУСИЯТЛАРГА ЭГА ЯНГИ МАҲАЛЛИЙ
ОСМОДИУРЕТИК ИНФУЗИОН ПРЕПАРАТНИ ҚЎЛЛАШ
САМАРАДОРЛИГИ**

**Каримов Хамид Якубович., Ирисметов Муроджон Эргашевич., Алимов
Тимур Рауфович., Шевченко Лариса Ивановна., Ахмаджонов Арифжан
Неъматжонович., Эшназаров Отабек Нарпулатович.**

*ЎзР ССВ Гематология ва қон қўйиши илмий текшириши
институтининг, Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий
травматология маркази (РИИАТМ).*

info.niigem@minzdrav.uz. info@pharmi.uz

Тадқиқотнинг мақсади турли хил этиологияларнинг шикастланиши бўлган беморларда "Реоманнисол" препаратининг самарадорлигини ўрганиш эди. "Реоманнисол" препаратининг самарадорлигини ўрганиш РИИАТМнинг жарроҳлик реанимация бўлимида даволанган турли хил этиологияларнинг шикастланиши бўлган беморлар учун ўтказилди. "Реоманнисол" препаратининг гемодинамик, физиологик, биокимёвий кўрсаткичлари, самарадорлиги ва бардошлилиги ўрганилди. Тадқиқот янги уй ичидаги қон алмаштирувчи Реоманнисолнинг турли хил этиологияларнинг гемодинамик ва физиологик кўрсаткичлари бўйича шикастланишлари учун самарадорлигини кўрсатди. Бундан ташқари, янги қон ўрнини босувчи восита қоннинг биокимёвий кўрсаткичларига салбий таъсир кўрсатмади.

Калит сўзлар. "Реоманнисол", травма, гемодинамик параметрлар, физиологик параметрлар, қон биокимёвий кўрсаткичлари, бағрикенглик.

THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF A NEW DOMESTIC OSMODIURETIC INFUSION DRUG WITH ANTIOXIDANT PROPERTIES IN PATIENTS WITH TRAUMATIC INJURIES

Karimov Khamid Yakubovich., Irismetov Murodjon Ergashevich., Alimov Timur Raufovich., Shevchenko Larissa Ivanovna., Ahmadjonov Arifjan Nematjonovich., Eshnazarov Otabek Narpulatovich.

Scientific-research institute of Hematology and blood transfusion., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center Traumatology and Orthopedics (RRCEMD)

The aim of the study was to study the effectiveness of the drug "Reomannisol" in patients with injuries of various etiologies. The study of the effectiveness of the drug "Reomannisol" was conducted for patients with injuries of various etiologies who were treated in the surgical intensive care unit of the RRCEMD. Hemodynamic, physiological, biochemical parameters, effectiveness and tolerability of the drug "Reomannisol" were investigated. The study showed the effectiveness of the new domestic blood substitute Reomannisol for injuries of various etiologies on hemodynamic and physiological parameters. Moreover, the new blood substitute did not adversely affect the biochemical parameters of the blood.

Key words. "Reomannisol", trauma, hemodynamic parameters, physiological parameters, blood biochemical parameters, drug tolerance.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПРОСТАТИТ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ,
ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ И
ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Каримов Хамид Якубович¹., Саидов Саидамир Аброрович²., Салиев
Акрамжон Расулович^{2,3}., Хакбердиев Жахонгир Каримович^{2,3}.**

*Научно-исследовательский институт Гематологии и переливания крови
МЗ РУз., Ташкентский фармацевтический институт., Министерство
Здравоохранения республики Узбекистан.*

info.niigem@minzdrav.uz. info@pharmi.uz

Ключевые слова: хронический простатит (ХП), предстательная железа (ПЖ), лечение, диагностика.

Актуальность. Хронический простатит (ХП) одна из наиболее распространенных и одна из наиболее широко известных проблем современной урологии. ХП поражает мужчин, как правило, преимущественно, в зрелом, т. е. наиболее трудоспособную часть мужского населения (35-40%), а также в пожилом и старческом возрасте (Пушкарь Д.Ю., Бормотни А.В., 2009). От 40% до 90% мужчин в возрасте от 50 лет и старше страдают или имеют симптомы поражения нижнего этажа мочеполовой системы. ХП усугубляет симптомы доброкачественной гиперплазии простаты, что нередко проявляясь именно в зрелом возрасте, создает не только медицинскую, но и социальную проблему [9, с. 1-24]. Негативное воздействие, оказываемое данной патологией на качество жизни сопоставимо с сердечнососудистыми заболеваниями. С другой стороны, воспалительные заболевания мочеполовой системы, особенно её нижнего этажа, в частности ХП, могут стать причиной нарушений репродуктивной функции, что опять же может влиять на демографическую ситуацию [20, с. 37-41]. Учитывая данные факторы, не стоит недооценивать медико-социальную значимость ХП! По данным Кузьменко В.В, (2009) ХП по распространенности занимает одно из первых мест среди мужских заболеваний, а России от него страдают до 35% мужского населения [15, с. 1-22]. По другим данным простатит выявляют в 30-40% случаев, при том, что по данным Ананьева В.А, (2008) гистологическое исследование простаты у мужчин умерших от неврологических заболеваний выявляет простатит в 60-70% случаев [3, с. 191-194].

Цель исследования оценка состояния проблемы хронического простатита и поиск путей ее решения по данным литературы к настоящему времени

Палитра симптоматики хронического простатита весьма разнообразна – от полного отсутствия, каких либо симптомов, до значительно выраженной тянущей боли, дизурии или до так называемой специфической «вибрации» ощущаемой в момент мочеиспускания которую некоторые пациенты сравнивают с вибрацией сотового телефона [22, с. 25-26]. Также могут возникать более редко встречающиеся симптомы парестезии: онемение, покалывание и ощущение сидения на

инородном предмете (например, мяч для гольфа) [22, с. 25-26]. Столь высокое разнообразие симптомов связано с мультифакториальностью этиопатогенеза простатита.

С целью систематизации различных вариантов простатита специалисты ранее использовали классификацию, предложенную Н.А.Лопаткиным (1998) разделяла простатит на: 1) острый, 2) хронический бактериальный, 3) хронический абактериальный (ХАП) и 4) простадитию [1, с. 62-62]. Однако в 1995 году Национальным исследовательским институтом здоровья США (НИИ) была предложена новая классификация, по которой простатит разделяют на следующие классификационные категории: I) острый бактериальный простатит – острое инфекционное воспаление предстательной железы; II) хронический бактериальный простатит; III) синдром хронической тазовой боли (ХТБ), основным клиническим проявлением которого является болевой синдром продолжительностью более 3 мес. Данную форму, в свою очередь подразделяют на: 1) воспалительный синдром ХТБ (ША); 2) невоспалительный синдром ХТБ (ШВ); и IV) асимптоматический воспалительный простатит [12, с. 1-26; 24, с. 1894-1901].

Этиопатогенез ХП остается не до конца ясен и нуждается в дальнейших исследованиях. В качестве основных причин широкого распространения ХП называют малоподвижный образ жизни и стрессовые условия существования современного человека [16, с. 271-272; 3, с. 191-194]. Существует несколько гипотез и теорий возникновения ХП. Так, согласно гемодинамической теории ведущую роль в этиопатогенезе данного заболевания играют гемодинамические нарушения, связанные с тревожным состоянием и нервным истощением [3, с. 191-194; 16, с. 271-272]. На современном этапе к числу этиологических факторов относят гемодинамический, т.е. застойный компонент и инфекционный, осложняющий изменения [3, с. 191-194]. Согласно данной теории нарушение капиллярного кровотока, на фоне гиподинамии, нерегулярности стула и других факторов, которые могут влиять на содержимое ацинусов (долек) простаты [3, с. 191-194]. На фоне гемодинамических нарушений в дальнейшем развивается стаз в мелких сосудах и капиллярах предстательной железы, приводящие к мембранодестабилизирующим процессам в клетках [3, с. 191-194]

На сегодняшний день к наиболее вероятным факторам обуславливающим развитие хронического абактериального простатита и синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)) относят:

- Наличие вероятного возбудителя, который не может быть обнаружен стандартными лабораторными методами
- Детрузорно-сфинктерная дисфункция (уреопростатический рефлюкс мочи, возникающий из-за неадекватного расслабления шейки мочевого пузыря во время процесса мочеиспускания с

последующим развитием асептического химического воспаления) либо дисфункциональное мочеиспускание;

- Различные неврологические нарушения, в том числе патология пудендального нерва;

- Дисбаланс со стороны иммунной системы (повышение содержания провоспалительных цитокинов и снижение количества противовоспалительных цитокинов) [11, с. 1-352]

- Интерстициальный цистит

Основными проблемами в лечении простатита связаны с его поздней диагностикой и низкой эффективностью существующих методов лечения. По данным Забирова К.И. (2008) такие традиционные методы лечения как массаж простаты и антибиотики оказываются эффективными, всего лишь в 7% случаев [15, с. 1-22], в связи с чем, поиск новых средств терапии продолжается [2, с. 40-43]. Несмотря на развитие медицинской науки в области урологии, процент заболеваемости простатитами не имеет тенденции к снижению.

Основные этиологические причины ХП можно разделить на инфекционные и неинфекционные. К неинфекционным относят: конгестивные явления, интрапростатический рефлюкс мочи, нарушения микроциркуляции и иннервации простаты, нарушения иммунной защиты на общем и местном уровнях, нейроэндокринная патология [7, с. 8-11; 21, с. 8-11]. К инфекционным – воздействие патогенных или условно-патогенных микроорганизмов. Зачастую, возбудителем выступает инфекция передаваемая половым путем (ИППП), которая зачастую представлена хламидиями и/или трихомонадами (возбудителями трихомониаза), что подтверждается данными Чураковой А.А., (2007). Как правило, по мнению исследователей, в том числе по данным Алферова С.М. с соавт., 2006 патогенная микрофлора представлена ассоциацией двух и более видов. По данным Калининой С.Н и Тиктинского О.Л. (2006) наличие микст-инфекции сопровождается более тяжелым клиническим течением и хронизацией простатита [14, с. 1-23].

Существующая в Узбекистане нормативная база не предусматривает четкой регламентации перечня и/или алгоритма процедур и исследований, проводимых при подозрении на наличие ХП, с целью постановки точного диагноза, его дифференциальной диагностики, не учитывающего возможностей современных клинико-лабораторных методов диагностики, и последующего назначения эффективной терапии. Сложившаяся ситуация обосновывает проведения глубоких исследований ХП с целью разработки унифицированных алгоритмов диагностики ХП и дальнейшей терапевтической тактики.

Интересным направлением в изучении этиопатогенеза ХП стали исследования иммунологической реактивности организма при заболеваниях мочеполовой системы у мужчин. Так, по данным Асхакова

М.С. с соавт., (2014), Караулова А.В. с соавт., (2017), Чеботарева Д.В. с соавт., (2017), Dhankani V. et al., (2014), Looker K. J. et al., (2015) и большинства исследователей направление и характер иммунных нарушений при бактериальных инфекциях опосредовано дисбалансом между Th1 и Th2 [14, с. 1-23]. Невозможно оставить без внимания и широкое обсуждение иммунных механизмов хронической тазовой боли, связанного с простатитом [1, с. 62-62]. По данным различных исследователей выявлены изменения в уровнях антигенспецифических глобулинов, дисбаланс уровня лимфоцитов, функциональной активности нейтрофилов и ряд других нарушений [12, с. 1-26]. Изменения в показателях цитокинового профиля, в частности, провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин – 1 бета (IL-1 β)), по мнению исследователей можно использовать в качестве критериев оценки выраженности воспалительного процесса при некоторых формах простатита, в частности при ХАП/СХТБ. В то же время количество лейкоцитов один из самых распространенных индикаторов воспалительного процесса не всегда коррелирует с симптомами выраженности простатита [1, с. 62-62].

Изучение иммунологических особенностей хронического простатита по данным авторов показало наличие антигенной стимуляции, подтверждаемое повышением концентрации общих иммуноглобулинов класса E и G (IgE и IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [11, с. 1-352; 14, с. 1-23]. Повышение содержания ЦИК у пациентов с простатитом свидетельствует о понижении сдерживающего влияния на, так называемые, “запретные” клоны иммунокомпетентных клеток В-клеточного лимфоцитарного ряда и активизацию аутоиммунных реакций.

Нарушение кровообращения и сопутствующие ему процессы гипоксии в предстательной железе активизируют перекисное окисление липидов, а также угнетают иммунную систему, нарушая функционирование иммунокомпетентных клеток. В свою очередь состояние пониженной иммунной защиты способствует развитию или активизации воспалительного процесса накоплению продуктов липопероксидации и развитию вторичного дефицита иммунного статуса.

Застойные явления в области мочепоолового венозного сплетения приводящие к нарушению микроциркуляции нарушение микроциркуляции в простате и в последующем могут способствовать развитию фиброзной ткани, что затрудняет проникновение лекарственных средств в её ткани [6, с. 1-40].

Применение длительных курсов антибактериальной терапии приводящее зачастую временному угнетению патогенной микрофлоры и разрешению вызванного ею воспаления. В то же время, по мнению авторов хронический воспалительный процесс и вызванная им альтерация тканей может приводить к нарушению периферической толерантности и развитию аутоиммунного процесса.

На основании широкого обсуждения причин и механизмов возникновения хронического абактериального простатита многие исследователи сходятся во мнении, что одной из основных причин является нарушение слизистой оболочки уретры и выводных протоков простаты. Так мочевая кислота, входящая в состав мочи является повреждающим (альтерерирующим агентом) которая может выступать в качестве «молекул тревоги» (аларминов), запуская т.о. механизмы врожденного иммунитета и воспалительного процесса [5, с. 246–255]. Нарушение целостности слизистой, приводящее к контакту поврежденного эпителия с мочевой кислотой, бактериальной флорой, наряду с активизацией толл-подобных рецепторов (toll-like receptor) (TLR-2 или TLR-4) вследствие стимуляции патогенассоциированной микрофлорой инициирует развитие инфекционного воспалительного процесса [13, с. 60-65]. Дальнейшее повреждение эпителия, по-видимому, обуславливает перенос патогенной микрофлоры и её активизацию усугубляющей течение воспалительного процесса [13, с. 60-65]. Еще одним из ключевых моментов в патогенезе простатита можно назвать рефлюкс мочи в протоки предстательной железы [13, с. 60-65].

Одной из проблем в изучении патологий простаты является её локализация и связанный с этим затруднённый в доступе к ней, в частности, трудности прижизненного получения биопсийного материала [12, с. 1-26]. Решением данной проблемы являются исследование простатита на экспериментальных моделях [10, с. 57-63; 23, с. 1894-1901]. Так, например, исследователи используют экспериментальные модели простатита, для изучения иммунологических механизмов синдрома тазовой боли [1, с. 62-62].

Например, исследование роли нарушения слизистого барьера в этиопатогенезе простатита изучено рядом исследователей при моделировании абактериального ХП у крыс.

Известные к настоящему моменту три основные гипотезы о механизмах возникновения данного заболевания отражены в существующих к сегодняшнему дню основных типах моделей экспериментального простатита: абактериального, инфекционного и гемодинамического [13, с. 60-65; 17, с. 759-762].

Гемодинамические модели экспериментального гепатита занимают достойное место и основаны на нарушении кровотока и повреждении кровеносных сосудов предстательной железы (ПЖ) [13, с. 60-65].

К гемодинамическим моделям можно отнести операционный способ моделирования воспроизводимый аппликацией метаксилола на заднюю поверхность ПЖ, приводящее к расширению и тромбозу вен пузырно-предстательного венозного сплетения, что подтверждается при её микроскопическом исследовании, которое выявляет тромбоз вен и венул с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией вокруг них, а при более длительной экспозиции приводило к развитию склеротических изменений

ткани в сочетании с продуктивными васкулитами [18, с. 4-5]. Данный метод широко используют при моделировании ХП у крыс.

Еще одним вариантом гемодинамического экспериментального простатита является модель, предложенная И.В. Князькиным (2003), в которой используют введение ректально 10% димексида в скипидаре [13, с. 60-65].

Абактериальный простатит можно вызвать при помощи предложенного Б.В. Алешиним и соавт. модель, для воспроизведения которой животным прошивали простату шелком, после чего следовало удаление одной из её долей. Микроскопия ткани ПЖ подтверждала наличие признаков острого экссудативного воспаления, с последующей трансформацией через период, от одного до двух месяцев, в хронический воспалительный процесс, сопровождающийся атрофией ацинусов, фиброзом стромы ПЖ. В последующем, через полгода, при дальнейшем развитии процесса можно наблюдать выраженные атрофические процессы с фибротическими и склеротическими изменениями.

Исследование в области разработки новых препаратов и способов терапии простатита невозможно без экспериментальных исследований [4, с. 130-132].

Аутоиммунная модель ХП индуцируют подкожным введением гомогената добавочных половых желез с адьювантом Фрейда. Исследователи использовавшие данную модель описывали морфологические проявления хронического аутоиммунного простатита, и имеются данные о выявлении специфических антигенов к ткани предстательной железы, путем введения которых можно вызвать аутоиммунный воспалительный процесс в простате.

При этом, отсутствие в литературе данных о структурных изменениях предстательной железы указывает на необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Другой стороной экспериментального изучения хронических простатитов является изучение простатитов основной причиной возникновения которых являются инфекционные агенты [13, с. 60-65]. В качестве инфекционного возбудителя, как правило, используют уропатогенные штаммы *E. coli*, которые, по данным клинических исследований, являются основным возбудителем данной патологии [13, с. 60-65].

Также имеются данные о развитии спонтанного простатита у некоторых линий животных (крыс). Еще одним из вариантов экспериментальной патологии предстательной железы является простатит вызванный гормональным воздействием, в частности, введением 17- β эстрадиола с последующим введением тестостерона прионата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в связи с тем, что детальное рассмотрение предстательной железы прижизненно весьма затруднено, на сегодняшний

день, основным методом исследования патогенеза патологии предстательной железы и поиска наиболее оптимальных и эффективных путей его терапии является использование экспериментальных моделей простатита. К настоящему моменту имеется достаточно широкий спектр экспериментальных моделей простатита, практически в полной мере соответствующий тому обилию гипотез и представлений о возникновении и развитии данного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Долгов А. Б., Попков В. М., Чураков А. А. Хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли: современный взгляд на аспекты патогенеза // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 4. – С. 62-62.
2. Евдокимов В. В. Фармакотерапия острого и хронического простатита // Трудный пациент. 2010. – Т.8. - № 6-7. – С. 40-43.
3. Лугин И.А. Экспериментальное моделирование простатита у крыс на основе гипокинетического стресса // Таврический медико-биологический вестник - 2012, том 15, № 3, ч. 1 (59) – С. 191-194.
4. Маркелова, Е.В., Чепурнова И.С., Тулунова М.С. Особенности иммунограммы при урогенитальной инфекции // Рос. иммунол. журн. - 2015. - Т. 9 (18), №1(1). – С. 130-132.
5. Пинегин Б.В., Карсонова М.И. Алармины – эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета // Иммунология. 2010. № 5. – С. 246–255.
6. Солихов Д.Н. Сравнительная оценка современных методов лечения больных хроническим простатитом.: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Санкт-Петербург 2010 – ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» ФА по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации и кафедре урологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абу Али ибн Сино при МЗ Республики Таджикистан - С. 1-40.
7. Сырцов К., Волошин Н. А., Алиева Е. Г. Периферические органы иммунной системы / В // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2011. - Вип. 24, № 1. - С. 8-11.
8. Терешин А. Т., Дмитренко Г. Д., Журавлев И. Е., Есенева С. М. Иммунометаболические нарушения при хроническом простатите // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. №3. С. 57-63.

9. Третьяков В.В. Оптимизация лечения хронического абактериального простатита при доброкачественной гиперплазии простаты у пациентов пожилого и старческого возраста (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук – Саратов-2015 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»; ГБУ здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн» С. 1-24.

10. Тюзиков И. А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы //Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 1. – с. 57-63.

11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2009. – С. 1-352.

12. Цветков И. С. Структурно-функциональные изменения предстательной железы и органов иммунной системы крыс Вистар при хроническом аутоиммунном воспалении в условиях нормо- и гиперандрогенемии: автореф. дис. ... канд. биол. наук – Москва-2012 - ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН С. 1-26.

13. Цветков И.С., Макарова О.В., Мхитаров В.А. Экспериментальные модели хронического простатита // Клиническая и экспериментальная морфология - 1/2013 – С. 60-65.

14. Чепурнова Н. С. Характеристика иммунного и цитокинового статусов у мужчин с генитальным герпесом и хламидийной инфекцией.: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Владивосток – 2017 - ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» - С. 1-23.

15. Чубирко А. Г. Повышение эффективности терапии тревожно-депрессивных расстройств при хроническом простатите.: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Курск- 2012 - ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» - С. 1-22.

16. Чубирко А.Г. Динамика показателей тревоги у пациентов с хроническим простатитом в зависимости от проводимой терапии / А.Г. Чубирко, К.М. Резников, О.Ю. Ширяев // Вестник новых медицинских технологии. -2012. -Т. XXII, №2. - ТулГУ. - С. 271-272.

17. Чубирко А.Г., Ширяев О.Ю., Резников К.М., Самсонов А.С. Соотношение психофизиологических и морфологических изменений предстательной железы при использовании различных режимов лечения хронического экспериментального простатита // Системный анализ и

управление в биомедицинских системах. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 759-762.

18. Alejandro Noyola, José Fernando Gil, Heriberto Lujano, Omar Piñon, Gabriel Muñoz, José Manuel Michel, Jorge Garcia, Jorge Valdez и Omar Morales Xanthogranulomatous Prostatitis, a Rare Prostatic Entity. Urology Case Reports, 2017-01-01. – Т. 10. – С. 4-5.

19. Grant N. Burcham, Gregory M. Cresswell, Paul W. Snyder, Long Chen, Xiaoqi Liu, Scott A. Crist, Michael D. Henry и Timothy L. Ratliff Impact of Prostate Inflammation on Lesion Development in the POET3 + Pten +/- Mouse Model of Prostate Carcinogenesis. American Journal of Pathology, The, 2014-12-01. – Т. 184. – № 12. – С. 3176-3191.

20. M. Stojanov, D. Baud, G. Greub и N. Vulliamoz Male infertility: the intracellular bacterial hypothesis New Microbes and New Infections, 2018-11-01, Т. 26. – С. 37-41.

21. Shaun A.C. Medlicott, Allan Oryschak, и Kiril Trpkov IgG4 prostatitis associated with prostatic adenocarcinoma: A case report and literature review. Human Pathology: Case Reports, 2018-11-01. – Vol. 14. – P. 8-11.

22. Wayland J. Wu, Jessica E. Kreshover, Robert Moldwin и Louis R. Kavoussi Strange Vibes – Novel Presentation of Prostatitis. Urology Case Reports, 2014-01-01. – 2(1). – С. 25-26.

23. Wenlu Wang, Muhammad Naveed, Mirza Muhammad Faran Ashraf Baig, Muhammad Abbas и Zhou Xiaohui Experimental rodent models of chronic prostatitis and evaluation criteria. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018-12-01. – Т. 108, - P. 1894-1901.

24. Wenlu Wang, Muhammad Naveed, Mirza Muhammad Faran Ashraf Baig, Muhammad Abbas и Zhou Xiaohui Experimental rodent models of chronic prostatitis and evaluation criteria. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018-12-01, Т. 108. – P. 1894-1901.

РЕЗЮМЕ

СУРУНКАЛИ ПРОСТАТИТ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ТАШХИСНИНГ БАЪЗИ ЖИХАТЛАРИ, ТЕРАПИЯ ВА ТАДҚИҚОТ ИСТИҚБОЛЛАРИ

**Каримов Хамид Якубович., Саидов Саидамир Аброрович., Салиев
Акрамжон Расулович., Хакбердиев Жахонгир Каримович.**

*Ўз ССВ Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш
институтини., Тошкент фармацевтика институтини., Ўзбекистон
Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги.*

info.niigem@minzdrav.uz.info@pharmi.uz

Сурункали простатит (СП) замонавий урологиянинг энг кенг тарқалган ва энг кенг тарқалган муаммоларидан биридир.

Тадқиқотнинг мақсади сурункали простатит муаммосининг ҳолатини баҳолаш ва уни ҳозирги адабиётга мувофиқ ҳал қилиш усуллари топиш эди. Сурункали простатит аломатларининг палитраси жуда хилма-хилдир. СП-нинг этиопатогенези тўлиқ аниқ эмас. Замонавий одамнинг ҳаёт тарзини ва стрессли шароитларини седентарий турмуш тарзи кенг тарқалган СП пайдо бўлишининг асосий сабаблари деб аташади. Простата беши касалликларини даволашдаги асосий муаммолар уларнинг кеч ташҳисланиши ва мавжуд даволаш усуллари паст самарадорлиги билан боғлиқ. Меъда ости беши патологиясини ўрганишнинг асосий усули экспериментал моделлардан фойдаланишдир.

Калит сўзлар: сурункали простатит (СП), простата беши (ошқозон ости беши), даволаш, диагностика.

SUMMARY

CHRONIC PROSTATITIS: ETIOPATHOGENESIS, CERTAIN ASPECTS OF DIAGNOSIS, THERAPY AND RESEARCH PROSPECTS

Khamid Yakubovich Karimov ., Saidamir Abrorovich Saidov ., Akramjon Rasulovich Saliev ., Hakberdiev Jahongir Karimovich .

Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan., Tashkent Pharmaceutical Institute., The Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

info.niigem@minzdrav.uz. info@pharmi.uz

Chronic prostatitis (CP) is one of the most common and one of the most widely known problems of modern urology.

The aim of the study was to assess the status of the problem of chronic prostatitis and to find ways to solve it according to the literature to date. The palette of symptoms of chronic prostatitis is very diverse. The etiopathogenesis of CP is not completely clear. The sedentary lifestyle and stressful conditions of existence of modern man are called the main reasons for the widespread occurrence of CP. The main problems in the treatment of diseases of the prostate gland (pancreas) are related to their late diagnosis and low effectiveness of existing methods of treatment. The main way to study pancreatic pathologies is to use experimental models.

Key words: chronic prostatitis (CP), prostate gland (pancreas), treatment, diagnosis.

ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В СТРАТИФИКАЦИИ РИСКОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

(Обзор литературы)

Каримов Хамид Якубович¹, Мусашайхова Шахноза Мамирбековна²,
Салохиддинов Зухриддин Салохиддинович², Бобоев Кодиржон
Тухтабаевич¹

*Республиканский специализированный научно-практический центр
гематологии МЗ РУз РУз, Андижанский Государственный медицинский
институт.*

info.niigem@minzdrav.uz, info@pharmi.uz

Ключевые слова. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), Ph-негативные, миелопролиферативные заболевания (МПЗ), 12-й экзон гена *JAK2*, ген *MPL*, ген *CALR*.

Актуальность. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) является хроническим опухолевым миелопролиферативным заболеванием клональной природы и характеризуется пролиферацией мегакариоцитов и персистирующим тромбоцитозом [1,10]. ЭТ - редкое (орфанное) заболевание, популяционно-эпидемиологические данные о заболеваемости и распространённости которого в настоящее время практически отсутствуют. По данным иностранных авторов [21, 7] данное заболевание встречается ориентировочно с частотой около 1,5 – 2,5 на 100 тыс. населения. Традиционные представления об ЭТ как патологии, в основном, людей старшей возрастной группы с максимумом заболеваемости, приходящимся на период в 50–60 лет к настоящему времени устарели и требуют пересмотра. Открытие роли в патогенезе болезни молекулярно-генетических дефектов, в частности, мутаций в генах *JAK2*, *MPL* и др. и их внедрение в клиническую практику способов их определения дало возможность обнаружить большую долю больных молодого возраста. Соотношение лиц женского и мужского пола ориентировочно равное. При разделении по полу среди пациентов молодого возраста отмечается незначительное превалирование доли женщин, относительно мужчин [15].

Причины возникновения и развития заболевания до настоящего времени до конца не установлены. Полиэтиологичный характер данной нозологии определяет ведущую гипотезу о мультифакториальности этиопатогенеза заболевания. При этом склонность к развитию ЭТ, также как и других заболеваний группы Ph⁻-негативных МПЗ, реализуется при воздействии на стволовую кроветворную клетку всевозможных наружных причин, которые повреждают геном неизменённой клетки и приводят к её злокачественной трансформации. Потомственная склонность к заболеванию, вероятнее всего, может быть обусловлена носительством 46/1 гаплотипа гена *JAK2* [6].

Главным звеном патогенеза ЭТ считается неконтролируемая активация клеточного сигнального пути *JAK-STAT*. Активация гена *JAK2*

киназы, мутация в гене рецептора тромбопоэтина *MPL* и потеря функции гена *LNK* белка *SH2B3*, ингибирующей активность гена *JAK2* служат одним из весомых факторов патогенеза и наиболее вероятным молекулярно-генетическим механизмом развития ЭТ [24]. В настоящее время подлинно установлена ключевая роль соматической точечной мутации гена, кодирующей тирозинкиназу *JAK2* (*JAK2V617F*) в активации *JAK-STAT*-пути. Открытие мутации в 2005 году и дальнейшее исследование её патогенетических основ в развитии ЭТ позволили существенно пересмотреть имеющиеся мнения о появлении и развитии болезни. Это способствовало коренному пересмотру существовавших до настоящего времени представлений о причинах заболевания, что позволило выработать новый диагностический алгоритм ЭТ и позволило включить значимые полиморфизмы вышеуказанных генов в диагностический алгоритм ЭТ. Вместе с тем, присутствие *JAK2V617F* лишь только у 50-60% пациентов определило необходимость продолжения исследования с целью выявления иных генетических перестроек, участвующих в развитии клонального миелопролиферативного процесса у больных, у которых не были выявлены мутации *JAK2*, *V617F* [2].

Многообразие фенотипа МПЗ определяется генетической гетерогенностью. Возникающие мутации как правило затрагивают гены, контролируемые цитокиновые сигнальные пути. Путь *JAK-STAT* имеет определяющую роль в пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток. У больных МПЗ с высокой частотой выявляется соматическая мутация *JAK2*, и наиболее часто — *JAK2V617F*. С 2008 года в основные критерии диагностики ЭТ было включено наличие полиморфизмов гена *JAK2V617F*. На современном этапе значительная роль соматической точечной мутации гена тирозинкиназы *JAK2* (*JAK2V617F*) при Ph-негативных МПЗ в процессе активации *JAK-STAT*-пути не подвергается сомнению. Обнаружение данной мутации играет важную роль и занимает основное место при проведении диагностики ЭТ. Вследствие открытия *JAK2V617F* были идентифицированы и иные мутации в этом гене. Следует также отметить, что и другие составляющие пути трансдукции сигнала *JAK-STAT* тоже являются важным регулятором гемопоэза [22].

Выше изложенное показывает, что мутация *JAK2V617F* является специфичным молекулярно-генетическим маркером клонального миелопролиферативного процесса при ЭТ. При комплексном диагностическом подходе обнаружение *JAK2V617F* в совокупности с другими критериями дает возможность достоверно и обосновано установить диагноз ЭТ у 50-60% больных.

Вместе с тем, генетическая база клональной миелопролиферации у оставшихся 40-50% больных оставалась до конца неустановленной. Значительное число *JAK2*-отрицательных пациентов, происхождение заболевания у которых оставалось малоизученным и неизвестным, обусловило поиск новых молекулярно-генетических маркеров клональности у данной категории больных [3]. Поиск других молекулярно-

генетических маркеров клональности дал возможность обнаружить два типа соматических мутаций, которые также участвовали в активации JAK-STAT-пути. В 2006 году были описаны соматические мутации гена рецептора тромбопоэтина – *MPL*, а в 2013 году мутации гена, кодирующего белок кальретикулин – *CALR*. К настоящему времени исследователи продолжают всестороннее изучение воздействия мутаций генов *MPL* и *CALR* на патогенез и развитие ЭТ.

Ген рецептора тромбопоэтина (*MPL*) относимый к суперсемейству рецепторов цитокинов, расположенный на хромосоме 1p34, включает в себя 12 экзонов. Тромбопоэтин в результате связывания с внеклеточным доменом рецептора запускает процесс фосфорилирование и индуцирует активацию тирозинкиназы JAK2, а также фосфорилирование и активацию *MPL* и передачу сигнала через STAT-путь. Выраженность экспрессии рецептора *MPL*, как показали проведенные исследования, имеет определяющее значение для развития и тяжести течения МПЗ [9, 17].

У больных ЭТ полиморфизмы гена *MPL*, как правило, не встречаются, однако они могут быть обнаружены у пациентов с вторичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Они имеют возможность встречаться как обособленно, так и совместно с *JAK2V617F* с большей аллельной нагрузкой мутации *MPL*. Частота выявления мутаций *MPLW515L* и *MPLW515K* у больных с первичным миелофиброзом (ПМФ) и ЭТ составляет от 1% до 15% [4].

При наличии мутации *MPL* для заболевания характерен высокий уровень тромбоцитов, нормальный уровень эритропоэтина, невысокое содержание гемоглобина, низкая клеточность в миелограмме. Наличие полиморфных вариантов гена *MPL*, по сравнению с *JAK2V617F* является более важным и существенным фактором риска развития тромбозов, а также развития анемии связанной с гемотрансфузиями. Не нашла подтверждения связь между спленомегалией, ненормальным кариотипом, риском перехода заболевания в посттромбоцитемический миелофиброз (МФ) или ОМЛ и выявлением полиморфизмов в гене *MPL* [23].

Трудности исследования воздействия мутаций в гене *MPL* на течение ЭТ в большинстве случаев связаны с их редкостью. Выявление мутаций гена *CALR* играет весомую роль в молекулярной диагностике МПЗ. Полиморфизмы генов *JAK2V617F*, *CALR* и, реже, *MPL* считаются основными и ведущими клональными маркерами МПЗ [19].

У 30–45% больных МПЗ с отсутствием мутаций в генах *JAK2* и *MPL*, обнаружены соматические мутации в гене *CALR*. Больные с мутацией гена *CALR* имеют фенотип болезни, который различается от фенотипа при наличии мутаций генов *JAK2*, *MPL* или же в случае их отсутствия т.е. тройных негативных случаях. ЭТ проходит с более невысоким уровнем гемоглобина и численностью лейкоцитов, более высоким тромбоцитозом и малым риском развития тромбоза, большим риском посттромбоцитемического МФ. Больные, как правило, молодого возраста, причем в основном встречаются лица мужского пола. При этом

характерной чертой семейных случаев ЭТ с наличием мутации *CALR*, является высокий тромбоцитоз, низкой частотой прогрессирования заболеваний по сравнению со случаями, где были выявлены мутации *JAK2* [16].

При наличии мутаций в генах *JAK2* и/или *CALR*, ЭТ представляет собой биологически, клинически и прогностически различные формы заболевания. Присутствие мутации *JAK2V617F* при ЭТ значительно повышает риск развития тромботических осложнений. Как правило, риск и частота возникновения тромбозов у пациентов с ЭТ при наличии мутации в гене *CALR*, несколько ниже, чем у больных ЭТ с мутацией *JAK2V617F*, несмотря на то, что носительство мутаций в гене *CALR* связано с достоверно более высоким тромбоцитозом (тромбоциты $> 1000 \times 10^9/\text{л}$) [12]. Для пациентов с ЭТ, которые являются носителями мутаций в гене *CALR*, характерен небольшой риск и малая частота развития тромбозов, а для заболевания характерно вялотекущее течение [5].

Объективная оценка мутационного статуса генов *JAK2*, *MPL* и *CALR* принципиально важна не только для диагностики, но и как прогностический фактор тромботических осложнений, а также индикатор общей выживаемости больных. Пациенты с тремя мутациями (TN-статусом) всё ещё остаются наиболее недостаточно исследованной категорией. Прогноз заболевания у данной группы больных с TN в настоящее время признается как неблагоприятный [20].

Молекулярно-генетическое исследование мутаций *JAK2V617F*, 12-го экзона гена *JAK2*, *MPLW515K/L* и *CALR* играет исключительно важную роль в диагностике традиционных Ph-негативных МПЗ. Вместе с тем, в появлении и развитии данных заболеваний принимают участие гены, которые координируют внутриклеточные сигнальные пути, ремоделирование хроматина, метилирование ДНК, онкогены и супрессоры опухолевого роста [13].

Известно о трех соматических мутациях (*JAK2V617F*, *MPL* и *CALR*), активирующих JAK-STAT-путь. Помимо этого, при ЭТ выявлен целый ряд всевозможных эпигенетических перестроек: *TET2*, *EZH2*, *ASXL1*, *CBL*, *IDH*, *IKZF1*, *LNK*, *IDH1/IDH2*. Играющие существенную роль в патогенезе МПЗ, соматические мутации генов *TET2*, *EZH2*, *DNMT3A* и *ASXL1*, определяют фенотип и прогноз течения заболевания. Соматические мутации имеют все шансы происходить до возникновения клона с мутацией *JAK2*, как одновременно время, так и на более поздних этапах, связанных с прогрессированием заболевания [11].

Отсутствие достоверных, свидетельствующих о специфичности таких мутаций в отношении ЭТ и их выявлении при иных системных заболеваниях крови, не дает основания утверждать об их патогенетическом значении. Это, в свою очередь не позволяет включать данные показатели, в качестве высокоспецифичных молекулярно генетических маркеров клональности, в алгоритмы диагностики тромбоцитопении. Однако, для более глубокого понимания этиопатогенеза ЭТ и разработки

диагностических и прогностических мутаций, следует продолжать исследование эпигенетических мутаций и их вклад в возникновение, развитие и течение данной МПЗ.

Опухолевый супрессор, кодируемый геном TP53, который участвует в регуляции экспрессии генов-мишеней, координирующих апоптоз, репарацию ДНК и процессы регуляции клеточного цикла. Мутации, влияющие на функциональную активность гена, могут приводить к появлению злокачественных новообразований. При МПЗ, в фазе бластного криза, в 45,5% случаев обнаруживают мутации гена TP53, в то время как в хронической фазе обнаруживают в 4% случаев [14], что указывает на значимость мутаций данного гена TP53 в трансформации

Следовательно, изучение мутаций *JAK2V617F*, *JAK2 exon12*, *MPL W515K/L* и *CALR* на молекулярно-генетическом уровне играет исключительно важную роль в диагностике Ph-негативных МПЗ. Современные достижения указывают на то, что мутация *JAK2V617F* не является первым «событием» в развитии МПЗ [8].

Вместе с тем, несмотря на современные достижения в раскрытии этиологических причин и патогенеза данной нозологии, до настоящего времени не существует единой эмпирически подтвержденной и общепризнанной концепции патогенеза ЭТ. Основной гипотезой патогенеза заболевания продолжает оставаться полиэтиологическая [18].

Для уточнения значимости в течение каждого отдельного заболевания в группе Ph-негативных МПЗ, других молекулярных событий и их роли в формировании фенотипа, необходимо проведение дополнительных исследований. Новые данные имеют важное значение и создадут предпосылку для синтеза современных, новых и высокоэффективных таргетных препаратов.

Необходимым и обязательным условием постановки корректного прогноза течения ЭТ, что позволит достичь наибольшей эффективности проводимого лечения является адекватная диагностика и систематический полноценный терапевтический мониторинг с использованием клинико-морфологических, цитогенетических и молекулярно-генетических методов исследования. До настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи в развитии современной медицины, отсутствуют общепринятые, основанные на принципах доказательной медицины диагностические и терапевтические стандарты ЭТ.

Таким образом, с целью выявления и подробного описания новых специфичных молекулярно-генетических маркеров клональности следует продолжать всестороннее изучение ЭТ. Только такой патогенетический подход может способствовать более глубокому осознанию природы этого тяжелого злокачественного миелопролиферативного заболевания.

Также, большой интерес и необходимость представляет всестороннее изучение вопроса о воздействии молекулярно-генетических перестроек на особенности течения заболевания, повышение вероятности развития осложнений и ухудшение прогноза течения и

исходов ЭТ. Лишь только подробное изучение популяционной особенности выше указанных генетических мутаций и оценка связи между генотипом и фенотипом заболевания могут позволить выбрать верную стратегию раннего выявления и прогнозирования, разработки необходимых профилактических мероприятий тромбоэмболических и геморрагических осложнений у больных с ЭТ. Вместе с тем, существует немало нерешенных вопросов, которые касаются необходимости диагностики определённых полиморфизмов генов в практической медицине. Это в значительной мере объясняется недостаточным количеством исследований, направленных на установление коррелятивных связей между особенностями клинического течения ЭТ и наличием определённых маркеров в генотипе пациента. Вопрос о том, какие именно взаимодействия приобретённых и генетических факторов, а также ген-генные сочетания, определяют склонность к развитию тромбоза и геморрагии при этом заболевании, особенности его течения остаётся всё ещё до конца нерешённым. Необходимость применения принципиально новых подходов при изучении основ генетической склонности к таким видам осложнений при ЭТ диктуется существующей на сегодняшний день концепцией о полигенном характере миелопролиферативных заболеваний, которая показывает присутствие в подавляющем большинстве случаев тромбоэмболических заболеваний не одного, а нескольких генетических вариантов, независимо или синергично модифицирующих риск развития данного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Таким образом, полученные данные позволят значительно улучшить оценку значимости диагностических и прогностических данных по молекулярно-генетическим изменениям при ЭТ. Это будет способствовать совершенствованию терапии и алгоритмов прогнозирования ЭТ, что позволит повысить эффективность проводимого лечения и индивидуализировать тактику терапии данного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. М.: Литтерра, 2016. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Moscow: Litterra, 2016 (In Russ.)].
2. Жернякова А.А. Молекулярно-генетические маркеры и особенности течения эссенциальной тромбоцитемии.// А.А. Жернякова, И.С. Мартынкевич В.А. Шуваев и др.// Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика -2017.- Т. 10, № 3.-С. 402-408.
3. Жернякова А.А. факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии.// А.А.

Жернякова, И.С. Мартынкевич В.А. Шуваев и др.// Клиническая онкогематология. -2017.- Т. 12, № 2.-С. 30-38.

4. Akpınar T.S., Hancer VS, Nalcaci M, Diz-Kucukkaya R. MPL W515L/K Mutations in chronic myeloproliferative neoplasms. *Turk J Haematol.* 2013. – 30(1) . – P. 8– 12. doi: 10.4274/tjh.65807.

5. Andrikovics H, Krahling T, Balassa K, et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica.* 2014. – 99(7). – P. 1184–90. doi: 10.3324/haematol.2014.107482.

6. Beer, P A. How I treat essential thrombocythemia / P. A. Beer, W. N. Erber, P. J. Campbell, A. R. Green // *Blood.* — 2011. — Vol. 117 № 5. — P. 1472–1482.

7. Bertozzi I, Peroni E., Coltro G. et al. Thrombotic risk correlates with mutational status in true-essential thrombocythemia. *Eur J Clin Invest* 2016. – 46(8) . – P. 683–9. DOI: 10.1111/eci.12647. PMID: 27271054.

8. Broseus J, Park J.H., Carillo S, et al. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood.* 2014. – 124(26). – P. 3964–6. doi: 10.1182/ blood-2014-06-583161.

9. Chou F.S., Mulloy J.C. The thrombopoietin/MPL pathway in hematopoiesis and leukemogenesis. *J Cell Biochem.* 2011. – 112(6) . – P. 1491-8. doi: 10.1002/ jcb.23089.

10. Dambrauskiene R., Gerbutavicius R., Juozaityte E., Gerbutaviciene R. Thrombotic risk assessment in 185 WHO defined essential thrombocythemia patients: single centre experience. *Contemp Oncol* 2015. – 19(5). – P. 396–9. DOI: 10.5114/wo.2015.54083. PMID: 26793025.

11. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 2009. – 360(22). – P. 2289–301. doi: 10.1056/NEJMoa0810069.

12. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013. – 369(25). – P. 2391–405. *Am J Hematol.* 2014;89(8):2392–405. doi: 10.1056/nejmoa1312542.

13. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2015. – 372(7). – P. 601–12. doi: 10.1056/ NEJMoa1412098.

14. Raza S, Viswanatha D, Frederick L, et al. TP53 mutations and polymorphisms in primary myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2012. – 87(2). – P. 204–6. doi: 10.1002/ ajh.22216.

15. Rumi E., Gazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 2016. – 128(20). – P. 2403–14. DOI: 10.1182/blood-2016-05-643346. PMID: 27561316.

16. Rumi E, Harutyunyan A.S., Pietra D, et al. CALR exon 9 mutations are somatically acquired events in familial cases of essential thrombocythemia or primary myelofibrosis. *Blood.* 2014. – 123(15) . – P. 2416–9. doi: 10.1182/blood-2014- 01-550434.

17. Sangkhae V, Etheridge S.L., Kaushansky K, Hitchcock IS. The thrombopoietin receptor, MPL, is critical for development of a JAK2V617F-induced myeloproliferative neoplasm. *Blood*. 2014. – 124(26) . – P. 3956–63. doi: 10.1182/ blood-2014-07-587238.

18. Tefferi, A. How I treat myelofibrosis. / A. Tefferi // *Blood*. — 2011. — Vol. 117. — № 13. — P. 3494–3504.

19. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi A.M., Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014. – 28(7). – P. 1407–13. doi: 10.1038/ leu.2014.35.

20. Tefferi A, Lasho T.L., Finke C, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia*. 2014. – 28(7). – P. 1568–70. doi: 10.1038/leu.2014.83.

21. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015. – 90(2) . – P. 162–73. DOI: 10.1002/ajh.23895. PMID: 25611051.

22. Tefferi, A. CME Information: Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. / A. Tefferi, T. Barbui. // *American Journal of Hematology*. – 2017. – Vol. 92, №1. – P. 94-108.

23. Teofili L, Giona F, Torti L, et al. Hereditary thrombocytosis caused by MPLSer505Asn is associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2010. – 95(1):65–70. doi: 10.3324/haematol.2009.007542.

24. Vannucchi, A.M. Molecular pathophysiology of Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: beyond JAK2 and MPL mutations / A. M. Vannucchi, P. Guglielmelli // *Haematologica*. — 2008. — Vol. 93 № 7. — P. 972–976.

РЕЗЮМЕ

ТРОМБОЦИТЕМИЯ БИЛАН ОФРИГАН БЕМОРЛАРДА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ (Адабиёт шарҳи)

Каримов Хамид Якубович ¹, Мусашайхова Шахноза Мамирбековна ²,
Салохиддинов Зухриддин Салохиддинович ², Бобоев Кодиржон
Тухтабаевич ¹

*ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий
тиббиёт маркази., Андижон давлат тиббиёт институти.*

info.niigem@minzdrav.uz. info@pharmi.uz

Эссенциал тромбocyтeмия Ph-салбий миелопрoлифератив касалликлар (МПК) қаторига киради ва тромбocyтлар хосил бўлишининг ортишига олиб келадиган, клонал гeмoпoэтик ўзак хужайраларининг патологияси ҳисобланади. Етакчи гипотеза бўлиб касаллик келиб чиқишининг полиэтологик табиати ҳисобланиб, унда касалликка мойиллик нормал хужайранинг гeнoмига зарар етказувчи ва унинг ёмон сифатли

Ўзгаришига олиб келувчи ташқи омиллар таъсирида амалга ошади. *V617F*, *JAK2* гени 12-и экзони, *MPL*, *W515K/L* ва *CALR* мутацияларнинг молекуляр-генетик тадқиқотлари классик Ph-манфий МПКни таъхислашда катта аҳамият касб этади. Шу билан бирга, ушбу касалликларни келиб чиқиши ва ривожланишида хужайра ичидаги сигналларни узатилишини, хроматинни қайта шаклланишини, ДНК метилирланишини, онкоген ва ўсма супрессорларини назорат қилувчи генлар ҳам иштрок этади. Ушбу шарҳда хавф омиллари бўлган ва МПК, жумладан ЭТда, тромботик ва геморрагик асоратлар ривожланишига таъсир қилувчи замонавий молекуляр ва генетик бузилишлар ҳақида тасаввурлар баён қилинган.

Калит сузлар: эссенциал тромбоцитемия (ЭТ), Ph-негатив, миелопролифератив касалликлар (МПК), *JAK2* гени 12-и экзони, *MPL* гени, *CALR* гени.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

(LITERATURE REVIEW)

Karimov Hamid Yakubovich., Musashaykhova Shahnoza Mamirbekovna., Salokhiddinov Zukhriddin Salokhiddinovich., Boboev Kodirjon Tukhtabaevich .

Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology of the MoH RUz., Andijan State Medical Institute.

info.niigem@minzdrav.uz. info@pharmi.uz

Essential thrombocythemia (ET) refers to Ph-negative myeloproliferative diseases (MPD) and is considered a pathology of clonal hematopoietic stem cells, leading to increased platelet formation. The main hypothesis is the polyetiological nature of the appearance of the disease, where the tendency to the disease is realized under the influence of external factors that lead to damage to the genome of a normal cell and cause its malignant transformation.

The molecular-genetic study of the genes mutations: *V617F*, exon 12 of *JAK2* gene, *MPL*, *W515K / L* and of *CALR* genes plays an important role in the diagnosis of traditional Ph-negative MPD. Nevertheless, genes that control signal transmission within the cell, chromatin remodeling, DNA methylation, oncogenes and tumor suppressors are involved in the appearance and development of these diseases. This review describes modern ideas about molecular genetic disorders, which are the causes of risk and have a significant impact on the development of thrombotic and hemorrhagic complications in MPD, and in particular ET.

Key words: Essential thrombocythemia (ET), Ph-negative, myeloproliferative diseases (MPD), exon 12 of the *JAK2* gene, *MPL* gene, *CALR* gene.

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДАРМОНАЛА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Каримова Гулчехра Алимардановна

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Gulchexra.karimova.1972@mail.ru

Ключевые слова: дармонал, дармонал А, ЛИВ-52, токсический гепатит, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, общий белок, гликоген, молочная кислота, гексеналовый сон.

Актуальность. В настоящее время для лечения и профилактики различных заболеваний печени, и в том числе токсических поражений печени, наряду с синтетическими препаратами широко используются лекарственные средства на основе лекарственных растений, содержащих в своем составе флавоноиды, полисахариды, эфирные масла и др. [1,7,13]. В современной гепатологии токсические интоксикации, протекающие с тяжелыми и необратимыми нарушениями функции печени, занимают особое место [1,7].

Известно, что CCl_4 является специфическим гепатотропным ядом, который в условиях острого, подострого и хронического эксперимента вызывает острый гепатит и цирроз печени [2]. Введение животным CCl_4 даже в малых дозах вызывает значительные патоморфологические изменения в клетках печени, которые приводят к заметным нарушениям метаболизма соединительной ткани печени, жировой и белковой дистрофии печеночных клеток и проявлению очагов некроза [1,7,9].

В связи с этим, поиск и изучение новых биологически активных веществ, полученных на основе лекарственных растений, имеет весьма большое значение для повышения трудоспособности населения и для профилактики функциональных и патологических нарушений состояния печени. В этом аспекте большой интерес представляют биологически активные вещества, получаемые из новых проростков пшеницы и ячменя. В Ташкентском фармацевтическом институте получено новое биологически активные вещества на основе пшеницы, это субстанция в виде мелкого порошка была условно названа : дармонал и субстанция из пшеницы и ячменя дармонал-А.

Биологическая активность дармонала обусловлена содержанием в составе их биоактивных микро- и макроэлементов, аминокислот, белков, жиров и углеводов.

Цель исследования. Исходя из этого, нами были изучены гепатозащитные свойства дармонала на функциональное состояние печени при отравлении тетрахлорметаном.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 60 белоголовых крысах- самцах массой тела 120-140 г. Токсический гепатит у животных воспроизводился подкожным введением 50% масляного раствора (подсолнечное масло) четыреххлористого углерода (CCl_4) в объеме 0,8 мл на 100 г массы животного один раз в сутки в течение четырёх дней [8,10].

Поставлено 5 групп опытов: 1) интактные - здоровым крысам 4 дня подкожно вводили подсолнечное масло в объеме 0,4 мл/100 г; 2) контрольные - животным подкожно вводили 50% масляной раствор (CCl₄); 3) опытные - перорально через зонд вводили дармонал в дозе 100 мг/кг + (CCl₄); 4) опытные - перорально через зонд вводили дармонал- А в дозе 100 мг/кг + (CCl₄); 5) группа сравнения - перорально через зонд вводили Лив-52 в дозе 100 мг/ кг+ (CCl₄) .

Изучаемые препараты для профилактических целей вводились в течение 10 дней. После последнего введения изучаемых препаратов через 2 ч у 30 крыс был поставлен «гексеналовый тест» для оценки детоксицирующей функции печени [10]. Остальных животных декапитировали, соблюдая условия эвтаназии извлекали печень общепринятым методом. В сыворотке крови определяли активность органоспецифических ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), щелочная фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) с помощью наборов Bio-la-test фирмы Pliva- Lachema Diagnostika S.R.O. (Чехия) и содержание общего белка [10]. В гомогенате ткани печени определяли содержание гликогена [8] и молочной кислоты [5]. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программного пакета Statistica v 6,0 (StatSoft. USA. 1999). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [3,11].

Результаты и обсуждение. В сыворотке крови у животных контрольной группы отмечалось увеличение активности маркеров цитолиза АлАТ и АсАТ соответственно на 109,8% и 94,7% ($p < 0,05$), аналогичное изменение наблюдалось со стороны маркеров холестаза ЩФ и ГГТ рост активности этих ферментов повышался в 2 и 3,3 раза при $p < 0,05$ по отношению к показателям животных интактной группы. Уменьшалось содержание общего белка на 26 %. В гомогенате снижался уровень гликогена на 43,7% и повышалось образование молочной кислоты на 23,3 % (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние Дармонала на биохимические показатели и функциональное состояние печени при токсическом гепатите (M±n)

Показатель	Интактные (подсолнечное масло) n=6	Контроль (CCl ₄) n=6	Дармонал +(CCl ₄) n=6	Дорманал- А (CCl ₄) n=6	ЛИВ-52 (CCl ₄) n=6
АлАТ, мккат /л	071±01	1,49±0,3*	079±0,06*	0,85±0,1*	0,70±0,12*
АсАТ, мккат/л	0,57±0,04	1,11±0,24*	0,65±0,08*	0,66±0,07*	0,60±0,03*
ЩФ, мккат /л	1,19±0,25	2,3±0,6*	1,48±0,53*	1,76±0,36	1,46±0,45*
ГГТ, мккат /л	0,20±0,08	0,66±0,37*	0,35±0,18*	0,40±0,27	0,35±0,14*

Общий белок, г/л	59,2±0,8	43,7±1,9*	54,5±1,3*	50±1,0*	54,0±1,2*
Гликоген, г/л	49,2±0,92	27,7±1,1*	43,4±1,0*	35,9±1,2*	40,6±0,77*
Молочная кислота, моль/л	1,5±0,2	5,0±0,76*	1,73±0,17*	2,93±0,47*	2,2±0,09*
Гексеналовый сон, мин.	52,8±4,2	95,8±2,6*	65,1±2,4*	73,8±2,7*	67,8±4,3*

Примечание: *значимость различий при $p < 0,05$ в сравнении с интактными. *- значимость различий при $p < 0,01$ в сравнении с контролем.

Гепатотоксин приводил к угнетению детоксицирующей функции печени, который характеризуется увеличением продолжительности гексеналового сна на 81% ($p < 0,05$).

Полученные результаты животных с токсическим гепатитом, указывают на то что, тетрахлорметан и продукты его распада приводят к достоверному повреждению липидного бислоя мембран гепатоцитов, активацию синдромов цитолиза и холестаза, нарушению метаболизма белков, углеводов, биоэнергетики и угнетению ферментных систем детоксикации ксенобиотиков.

Введение изучаемых веществ с профилактической целью одновременно с гепатотоксином, проявляли гепатозащитное действие и препятствовали к резким нарушениям биохимических показателей и угнетению детоксицирующей функции печени, при 10 дневном введении дармонала и дармонал-А отмечалось снижение активности органоспецифических ферментов в сыворотке крови АЛАТ и АсАТ соответственно на 46,9, 42,9 и 41,4, 40,5% по отношению к показателям контрольной холестаза ЩФ и ГГТ на 35,6, 23,47 и 46,9, 39,35%. Назначение гепатопротектора – ЛИВ-52 снижало активность этих энзимов соответственно на 53, 45,9, 36,5, 46,9%. Изучаемые вещества оказывали гепатозащитное действие на белок синтезирующую функцию печени, свидетельством этого является повышение содержания общего белка под влиянием дармонала на 25%, дармонал-А на 14,4 и ЛИВ-52 на 24%.

В гомогенате печени дармонал увеличивал содержание гликогена на 56,7%, дармонал-А- 29,6% и ЛИВ-52 46,6%. Эти вещества, уменьшая явление гипоксии в гепатоцитах снижали содержание молочной кислоты на 65,4, 41,4 и 56% ($p < 0,001$).

Дармонал, дармонал-А аналогично силибору повышали антитоксическую функцию печени, которую определяли по изменению длительности гексеналового сна. Известно, что биотрансформация гексенала происходит только в печени и поэтому продолжительность сна главным образом зависит от скорости превращения гексенала. Под влиянием дармонала продолжительность гексеналового сна сократилась на 32%, дармонал-А на 23% и ЛИВ-52 - на 29% по сравнению с показателями контрольной группы опытов (табл.1).

Полученные результаты свидетельствуют о том что экстракт полученный из молодых приростков пшеницы - дармонал и вместе с экстрактом из приростков ячменя дармонал-А оказывали однонаправленное гепатозащитное действие при отравлении тетрахлорметаном. По-видимому гепатопротекторное действие дармонала связано с уникальным составом экстракта так как в нем содержится 15 аминокислот, 3 микро- и 6 макроэлементных соединений, ферменты, белок а также карбоновые воды и эфирные масла, которые активно участвуют в метаболических процессах [1,4]. Если учесть тот факт, что в экстракте дармонала больше содержится аминокислот, обладающих непрямым антиоксидантным действием, как глутаминовая кислота и его синергист аргинин, можно предположить о гепатопротекторной активности этого ценного вещества. Доказано, что глутаминовая кислота и некоторые его метаболиты, способствуют удалению токсичных продуктов перекисленных жирнокислотных остатков фосфолипидов [12], аргинин в свою очередь обладает определенной антиоксидантной активностью, ингибируя начальные и конечные стадии перекисного окисления липидов, а также оказывает мембраностабилизирующее действие [6].

ВЫВОДЫ. Таким образом, новые соединения растительного происхождения дармонал и дармонал-А при токсическом гепатите, вызванном введением четыреххлористого углерода снижая уровень маркеров цитолиза, холестаза накопление молочной кислоты и увеличивая уровень гликогена, повышая белоксинтезирующую, детоксицирующую функции печени оказывают гепатопротекторное действие, по этому эффекту не уступают ЛИВ-52.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азонов Д.А. [и др.]. Гепатопротекторные свойства БАД-а феразон при экспериментальном токсическом гепатите // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* 2017. № 11(44). – С. 14-21.
2. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 14-21.
3. Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Современные подходы к подготовке оригинальной статьи в журнал медико-биологической направленности в свете концепции «доказательной медицины» // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2008.-Т.76.№1.- С.5-8.
4. Махмуджонова К.С., Каримова С.А. Создание тонизирующего средства дармонал (сообщение 5 Динамика ферментов и количество аминокислот в дармонал) // *Химия и фармация (chemistry and pharmacy) –Ташкент, 2003.- №1.-С. 27-30.*

5. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник – М.: Медицина, 1987.-368 с.
6. Милютина Н.П., Ананян А.А., Шугилей В.С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии // Бюлл. Эксп. Биол. И мед.-1990.-Т60. №3-С.263-265.
7. Мирзаахмедова К.Т. Эффективность Фитина-С и глицитрината при экспериментальном гепатите и язвенной болезни желудка: Автореферат диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам – Ташкент, 2018. – 44 с.
8. Набиев А.Н., Тулаганов Р.Т., Вахобов А.А. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной и гепатопротекторной активностью. Ташкент, 2007 – 27.
9. Печенкина И.Г. Гистоморфологическая оценка гепатопротекторного действия фитоадаптогенов при токсическом поражении печени мышей четыреххлористым углеродом на фоне интенсивной физической нагрузки // Вестник Волгогр. гос. мед. университета. – 2014. – Вып. 2 (50). – С. 78-81.
10. Ронин В.С., Старобинец Г.Б. Руководство к практическим занятиям по методу клинических лабораторных исследований. – М.: Медицина, 1989.-320 с.
11. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта // Фармакология и токсикология. – 1986.-№4.-С.100-104.
12. Удинцев Н.А., Иванов В.В. Антиоксидантное действие глутаминовой кислоты // Патол. физиол. и эксп. Терапия. – 1984.-№4.-С.60-62.
13. Чучалин В.С., Теплякова Е.М. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюллетень сибирской медицины. -2007.-№4.-С.52-57.

РЕЗЮМЕ
TOKSIK GEPATITDA DARMONALNING GEPATOPROTEKTIV
FAOLIYATI

Каримова Гульчехра Алимардоновна
Тошкент Педиатрия тиббиёт институти
Gulchexra.karimova.1972@mail.ru

Токсик гепатитда биофаол модда дармонални жигарнингфункционал ҳолатига таъсири ўрганилди. Тадқиқот натижалари кўрсатишича, дармонал токсик гепатитда цитолитик ферментлар ва холестаза маркерларини кўрсаткичларини пасайтирди, оксил синтезини кучайтириб, жигарнинг детоксикацион фаолиятини кучайтирди. Дармонал препарати ижобий гепатопротектор таъсири кўрсатди ва ушбу таъсир бўйича гепатопротектор ЛИВ-52 дан кам эмас.

Калит сўзлар. дармонал, дармонал А, ЛИВ-52, токсик гепатит, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, умумий оксил, гликоген, сут кислота, гексенал уйку.

SUMMARY HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF DARMONAL IN TOXIC HEPATITIS

Karimova Gulchehra Alimardanovna.

Tashkent Pediatric medical institute

Gulchexra.karimova.1972@mail.ru

The influence of darmonal on the functional condition of liver has been studied in toxic hepatitis. It was determined that darmonal increased content of protiens and improved detoxication function of liver by decreasing activity of cytolitic enzymes ALT and AST, decreasing cholestatic markers – APh and GGT. Darmonal showing hepatoprotective action improves function of liver and do not resign to other hepatoprotector – LIV-52.

Key words: darmonal, darmonal A, silibor, toxic hepatitis. ALT, AST, Aph, GGT, total protein, glycogen, lactic acid, gexenal sleep.

УДК: 576.895.132.577.215

АНТИГЕЛЬМИНТИК ХУСУСИЯТГА ЭГА ЎСИМЛИК ЭКСТРАКТЛАРИНИНГ ҲАЙВОНЛАР ОШҚОЗОН-ИЧАК НЕМАТОДАЛАРИГА ТАЪСИРИ (IN VITRO)

**Каримова Рохатой Рахматовна¹, Комилов Бахром Жамолдинович²,
Амиров Ойбек Олимжонович¹, Собирова Ханифахон
Гуломжоновна¹, Эшбакова Комила Алибековна², Кахоров Болта
Абдугафорович., Кучбоев Абдурахим Эргашевич¹.**

*ЎзР ФА Зоология институти¹, Ўсимлик моддалари кимёси
институти², Ўзбекистон Миллий университети³.*

abdurakhim.kuchboev@mail.ru

Калит сўзлар: Нематода, антигельминтик, кавш қайтарувчи ҳайвонлар, экстракт, озуқа муҳити, *in vitro*.

Қириш. Нематодалар, дунё фаунасида кенг тарқалган синфлардан бири ҳисобланиб, тупроқда, сувда, ўсимликларда яшашга мослашган ҳамда органик моддалар ҳосил бўлишида иштирок этади. Бироқ бир қанча турлари “мураккаб паразитизм” ҳосил қилиб ўсимлик, ҳайвон ва одамларнинг турли хил органларида паразитлик қилиб яшайди (Mehlhorn, 2008).

Ўзбекистон Республикаси Ветеринария хизмати статистикаси маълумотларига кўра (2019 йил) республикамизда йирик шоҳли қорамолларнинг сони 13 млн. дан ошиқ, майда шоҳли ҳайвонларнинг сони эса 20 млн. дан ошиқни ташкил қилади. Улардан олинадиган гўшт, сут, тери маҳсулотлари аҳоли кундалик эҳтиёжи учун муҳим аҳамият касб этади. Маҳсулотларнинг сифати эса, албатта ҳайвонларнинг турли касалликлар билан касалланиши, шу жумладан турли паразитар

касаликлар орқали зарарланиши оқибатида пасайиб кетишига сабаб бўлади.

Ўрта асрлардан бошлаб XIX аср бошларигача инсон ва қишлоқ хўжалик ҳайвонларни паразитар касалликлардан даволашда ўсимликларнинг турли хил органларидан тайёрланган дамламалардан фойдаланиб келишган (von Bingen, 1974). Ҳозирги вақтда уй ҳайвонлари гельминтларига қарши асосан кимёвий препаратлар қўлланилмоқда. Бирок бу препаратлар нафақат гельминтларга таъсири, балки бутун хўжайин организмига ҳам таъсири бор. Баъзан ҳайвонларга кимёвий препаратларнинг таъсири клиник жиҳати кўринмаслиги мумкин, лекин улар организмда тўпланади ва секин таъсир кўрсатади (Демидов, 1982). Шу билан биргаликда доривор ўсимликлар комплекс таъсир этади ва организмдан тезда чиқиб кетади (Магеррамов, 2013). Ўсимлик хом ашёси асосида тайёрланадиган препаратлар кам захарли ёки захарсиз ҳисобланади, улардан тиббиёт амалиётида анча кенг фойдаланилади. Мисол сифатида гепатопротектор, пешоб ҳайдовчи ва гельминтга қарши «Кумивит» препаратини келтириш мумкин. Ушбу восита қовоқлилар уруғидан ёғ ажратиш жараёнида ҳосил бўладиган маҳсулотдир (Мусаев и Архипов, 2006).

Тадқиқот ишининг мақсади ҳалқ табобатида қўлланилган ва антигельминтик хусусиятига эга бўлган ўсимликлардан ажратилган экстрактларни қавш қайтарувчи ҳайвонлар ошқозон-ичак тизимидаги нематодаларга таъсирини ўрганишдан иборатдир.

Материал ва методлар. Тадқиқот тажрибаларини ўтказиш учун уй қавш қайтарувчи ҳайвонлар (қўй ва эчки) паразит трихостронгилидлари ва маҳаллий ўсимликлардан тайёрланган экстрактлардан фойдаланилди. Нематодалар Тошкент шаҳри қушхоналарида сўйилган қўйларнинг ширдони ва ичагидан йиғилди. Нематодаларни *in vitro* сақлашда Leibovitz L-15 озуқа муҳити ва физиологик эритмадан фойдаланилди (Каримова ва бошқ., 2018). Нематоцид хусусиятга эга бўлган ўсимликларни ўрганишда Ўзбекистонда кенг тарқалган, ёввойи ва маданийлаштирилган ҳолда ўсувчи *Allium cepa*, *A. sativum*, *Tanacetum vulgare*, *Perovskia angustifolia*, *Ailanthus altissima*, *Artemisia leucoids*, *Chenopodium album*, *Ferula foetida*, *F. varia*, *Matricaria recutita* ва *Elaeagnus orientalis* каби 11 хил ўсимликлар танлаб олинди.

Тажрибалар 11та гуруҳга ажратиб, ҳар бир гуруҳдаги Петри идишига 10 мл озуқа муҳити, 20 донадан *Ostertagia*, *Marshallagia* ва *Telladorsagia* авлодларига тегишли ошқозон-ичак нематодалари солинди. Назорат гуруҳи сифатида L-15 озуқа муҳити ва физиологик эритмадан фойдаланилди. Тажрибадаги ҳар бир идишга юқорида келтирилган ўсимлик экстрактларидан 0.1, 1.2 ва 0.3 мл миқдорда солинди. Петри идишлар 28-32°C ҳароратли термостатга қўйилди ва ҳар 24 соатда 7 кун давомида нематодаларнинг дорига нисбатан яшовчанлиги қайд қилиб борилди. Ҳар бир тажриба уч маротаба такрорий амалга оширилди. Нематодаларни ҳаётчанлиги кўз орқали тинч ҳолатда буралган ҳолдаги

ҳаракати ёки препаратлаш нинаси билан тегиш орқали баҳоланди. Шу билан бирга бинокуляр орқали ҳам кузатилди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, I-X чи тажрибадаги нематодалар 1 кундан 1-7 тагача нобуд бўлган нематодалар топилди (жадвал). Тажрибадаги нематодаларнинг нобуд бўлишининг энг юқори кўрсаткичи 7 куни 0.3 мл миқдордаги наъмуналарда қайд этилди. Бундан ташқари, III, IV, V, IX ва XI гуруҳдаги нематодаларнинг нобуд бўлиши 36,2-67,3% ни ташкил этиб, шу гуруҳларга берилган ўсимлик экстрактларининг таъсир этиш хусусияти паст эканлиги аниқланди. Тажрибадаги I, II, VI, VII, VIII ва X гуруҳдаги нематодаларнинг нобуд бўлиши 83,2- 96,9 % ни ташкил этиб, ушбу гуруҳга берилган ўсимлик экстрактлари кучли антгельминт хусусиятга эга эканлиги аниқланди. Улар нематодаларнинг нобуд бўлишини тезлаштирди ва юқори биологик самара берди. Назоратдаги озуқа муҳитидаги нематодалар тириклик хусусиятини тажриба охиригача сақлаб қолди.

Жадвал

Ўсимлик экстрактларининг *in vitro* шароитида нематодаларга таъсири, n - 3

Гуруҳ рақам и	Ўсимлик экстрактлар и ва озуқа муҳити	Экстр акт миқдо ри, (%), мл/г	Нематодалар сони, нусха			Биологик самарадорлик, кунлар бўйича (%)			
			Тажри бадан олдин	Тажрибадан кейин (кунлар бўйича)			1	3	7
				1	3	7			
I	Экстракт 1	0,1	60	59	55	48	1,6	8,3	20
		0,2	60	58	48	39	3,3	20	35
		0,3	60	57	55	10	5	8,3	83,3
II	Экстракт 2	0,1	60	58	51	43	3,3	15	28,3
		0,2	60	55	49	32	8,3	18,3	46,6
		0,3	60	53	43	11	11,6	34,3	96,9
III	Экстракт 3	0,1	60	59	55	49	1,6	8,3	18,3
		0,2	60	58	55	41	3,3	8,3	31,6
		0,3	60	59	55	36	1,7	34,3	59
IV	Экстракт 4	0,1	60	59	55	41	1,6	8,3	31,6
		0,2	60	59	54	42	1,6	10	30
		0,3	60	59	55	41	1,7	15,9	59
V	Экстракт 5	0,1	60	58	54	43	3,3	10	28,3
		0,2	60	58	54	42	3,3	10	30
		0,3	60	58	54	43	8,1	17,5	51,0
VI	Экстракт 6	0,1	60	55	49	39	8,3	18,3	35
		0,2	60	55	46	27	3,3	10	30
		0,3	60	55	45	14	19,0	32,5	83,2
VII	Экстракт 7	0,1	60	54	47	41	10	21,6	31,6
		0,2	60	54	45	23	8,3	23,3	55
		0,3	60	54	42	11	11,5	47,5	95,7

VIII	Экстракт 8	0,1	60	58	53	45	3,3	11,6	25
		0,2	60	58	53	25	10	25	61,6
		0,3	60	58	53	12	4,9	38,1	96,3
IX	Экстракт 9	0,1	60	59	54	45	1,6	10	25
		0,2	60	59	54	41	3,3	11,6	58,3
		0,3	60	59	54	39	4,9	20,5	67,3
X	Экстракт 10	0,1	60	57	49	40	5	18,3	33,3
		0,2	60	56	46	19	1,6	10	31,6
		0,3	60	55	45	7	15,9	32,5	92,4
XI	Экстракт 11	0,1	60	59	54	43	1,6	10	28,3
		0,2	60	59	54	42	1,6	10	30
		0,3	60	60	53	41	10	30	36,2
XII	Назорат L-15 муҳити	-	60	60	60	60	0	0	0

ХУЛОСА. Лаборатория шароитида олинган натижалар шуни кўрсатдики, турли хил маҳаллий ўсимликлардан олинган экстрактлар ҳайвонларнинг ошқозон-ичак тизими (*Ostertagia*, *Marshallagia*, *Telladorsagia*) нематодаларига токсик таъсири барча гуруҳларда турлича эканлиги ва нематодаларнинг озука муҳитда яшаб қолиши ҳам турлича эканлиги аниқланди.

Бу тажрибалар орқали қавш қайтарувчи ҳайвонлар ошқозон-ичагида паразитлик қилувчи нематодаларни тириклик хусусиятларини текшириш ва маҳаллий ўсимликлардан тайёрланган экстрактларни тўғридан - тўғри нематодаларга таъсири натижасида уларнинг токсик хусусиятларини ёритиб беришдан иборат бўлди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. - Москва, "Колос", 1982. 367 с.
2. Магеррамов С.Г. Антигельминтные действия растений и их смеси с химическим препаратом // Известия Высших учебных заведений. Поволжский регион. Естественные науки. - Пенза, 2013. №2 (2). - С.64-68.
3. Каримова Р.Р., Амиров О.О., Собирова Х.Г. *Marshallagia marshalli* нематодасини озукали муҳитда ўстириш// "Жанубий Оролбўйи табиий ресурслардан оқилона фойдаланиш" VII республика илмий-амалий конференция материаллари. - Нукус, 2018. - Б.87-89.
4. Mehlhorn H. Encyclopedia of parasitology, 3rd edn. Springer, New York. 2008.
5. Von Bingen H. Naturkunde-reproduction of a medieval book, 2nd edn. Mueller-Wiss, Buchgesellschaft, Salzburg, 1974.
6. Мусаев М.Б., Архипов И.А. Антигельминтное средство. Патент РФ, №2280445. 2006.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ НЕМАТОДОЗОВ ЖИВОТНЫХ (IN VITRO)

Каримова Рохатой Рахматовна, Комилов Бахром Жамолдинович, Амиров Ойбек Олимжонович, Собирова Ханифахон Гуломжоновна, Эшбакова Комила Алибековна., Кахоров Болта Абдугафорович., Кучбоев Абдурахим Эргашевич.

Институт зоологии, Институт химии растительных веществ Академии наук Республики Узбекистан, Национального университета Узбекистан.

abdurakhim.kuchboev@mail.ru

В статье дана характеристика 11 видам местных растений, обладающим антигельминтными свойствами. Некоторые экстракты растений оказали положительное воздействие на нематод желудочно-кишечного тракта жвачных животных.

Ключевые слова: нематода, антигельминт, жвачный, экстракт, питательная среда, in vitro.

SUMMARY

INFLUENCE OF PLANT EXTRACTS WITH ANTIHELMINTIC PROPERTIES ON GASTROINTESTINAL NEMATODES OF ANIMALS (IN VITRO)

Karimova Rokhatoy Rakhmatovna, Komilov Bahrom Jamoldidinovich., Amirov Oybek Olimjonovich., Sobirova Khanifakhon Gulomzhonovna., Eshbakova Komila Alibekovna., Kakhorov Bolta Abdugaforovich., Kuchboev Abdurakhim Ergashevich.

Institute of Zoology, Institute of Plant Chemistry Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, National University of Uzbekistan.

abdurakhim.kuchboev@mail.ru

The article describes 11 local plant species with anthelmintic properties. Some plant extracts had a positive effect on the organism nematodes of parasites of the gastrointestinal tract of ruminants.

Key words: nematode, anthelmintic, ruminant, extract, growth medium, in vitro.

УДК 612.766.1:796

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ЮНЫХ ПЛОВЦОВ.

Мирзабекова Феруза Насирдиновна., Маматисакова Гулчехра Алимжановна.

Андижанский государственный университет

rasulmamatisagov97@mail.ru

Ключевые слова: адаптация, артериальное давление, частота дыхания, жизненная емкость легкие, скорость, кардио-респираторная система.

Актуальность. Подростковый возраст (11-14) –является одним из самых ответственных периодов в формировании основ физической культуры. Это критический период как в социальном, так и в биологическом отношении, так как именно в этом возрасте завершается биологическое созревание человека и наступает социальное взросление личности.

Значительные изменения происходят в психике подростка. Происходит рост его самосознания, развитие процессов мышления, быстро развивается вторая сигнальная система. Это имеет непосредственное отношение к физическому воспитанию подростков. У подростка усиливается степень концентрации процессов возбуждения и торможения. При этом тормозящая функция коры больших полушарий головного мозга становится всё более эффективной. Однако в этом возрасте у подростка возрастает чувствительность к внешним обстоятельствам.

Материалы и методы. Нашей целью было изучить влияние плавания на организм подростков в зависимости от длительности занятий. В настоящем исследовании участвовали подростки 13-14 лет, которые занимались плаванием 1 месяц (1-группа) полгода (2-группа) и больше одного года. (3-группа) Плавание –это вид спорта, который развивает скоростные координационные и силовые способности организма. К элементарным видам скоростных способностей относятся: скорость, простой и сложной двигательной реакции, скорость выполнения отдельного движения, способность к быстрому началу движения и максимальная частота (темп) неотягощенных движений. Максимальный темп при плавании в первую очередь определяется скоростно-силовыми способностями. Важным показателем физического развития организма является состояние кардио-респираторной системы.

Результаты и обсуждения. В наших исследованиях ЖЕЛ (жизненная емкость легких) в третьей группе подростков достоверно была выше ($P < 0,001$), чем у подростков первой и второй групп. Показатели задержки дыхания у пловцов первой и второй групп практически одинаковы, а показатели третьей группы существенно больше, это говорит о том, что систематическое занятия плаванием в течение нескольких лет дают хорошие результаты для кардио-респираторной системы. ($P < 0,001$). Частота дыхания и пловцов трех групп почти одинакова до физической нагрузки.

После физической нагрузки у ребят первой группы наблюдалось учащение частоты дыхания, а у ребят третьей группы показатели частоты дыхания имели небольшие изменения.

Физиометрические измерения дыхательной системы

Таблица 1

№	№ Группы	Статистические показатели	ЖЕЛ	Задержка дыхания	Частота дыхания	
					До нагрузки	После нагрузки
1	I Группа	M±m	1,6±0,1	42,9±2,2	25,6±0,9	32,7±1,5
		N	9	9	9	9
2	II Группа	M±m	1,6±0,5	31,5±0,1	25,0±0,8	32,3±0,9
		T	0,6	5,1	2,	1,0
		P	>0,5	<0,01	>0,5	>0,5
		N	16	16	16	16
3	III Группа	M±m	2,0±0,2	49,9±0,1	23,6±0,6	31,0±0,8
		T	5	131,4	1,8	0,5
		P	<0,001	<0,01	>0,5	>0,5
		N	16	16	16	

Результаты исследования показали, что в состоянии относительного мышечного покоя основные показатели газообмена и внешнего дыхания существенно не изменяются. Эти данные свидетельствуют высокой кислородной стоимости стандартной нагрузки у спортсменов младшего возраста и её снижение в средней и старшей возрастных группах, что можно оценить как следствие возрастных особенностей, так как и результат тренированности высоко квалифицированных спортсменов старшего возраста. Подтверждением этого могут служить более выраженные изменения лёгочной вентиляции и частоты дыхания у спортсменов младшего возраста на стандартную нагрузку. У спортсменов средней и старшей группы прирост минутной вентиляции лёгких был выражен в меньшей степени, причём это увеличение достигалось за счёт объёмных показателей в результате выраженного увеличения дыхательного объёма.

Исследования артериального давления, проведённые во время стандартных физических нагрузок, свидетельствуют о нормотоническом типе реакции у спортсменов всех возрастных групп.

Систолическое давление до нагрузки у всех групп испытуемых находится в пределах возрастных показателей. Между ними существенной разницы не выявлено.

Показатели диастолического давления у всех возрастных групп в этих условиях также существенно не отличались уровень систолического давления после нагрузки свидетельствовал о возросших адаптационных возможностях организма пловцов в зависимости от длительности занятия плаванием. Так систолическое давление у пловцов I группы было равно 114,9±3,8 мм.рт.ст, этот показатель у пловцов II группы снижался до 111,6±1,6 мм.рт.ст. У пловцов III группы систолическое давление составляло 104,2±2,2 мм.рт.ст.

Уровень диастолического артериального давления во всех трех группах испытуемых также имело тенденцию к уменьшению (табл.2).

Физиометрические измерения кровеносной системы

Таблица 2

№	№ Группы	Статистические показатели	Артериальное давление (до нагрузки)		Артериальное давление (после нагрузки)	
			Систолич.	Диастолич.	Систолич.	Диастолич.
1	I Группа	M±m	100,8±2,0	64,9±1,6	114±3,8	72,2±1,7
		N	9	9	9	9
2	II Группа	M±m	98,0±0,3	64,4±2,2	111,6±1,6	68,2±1,7
		T	1,4	0,2	0,9	1,6
		P	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
		N	16	16	16	16
3	III Группа	M±m	101,6±1,6	64,9±1,6	104,2±2,2	64,9±2,7
		T	0,32	0,2	2,4	2,5
		P	>0,5	>0,5	<0,01	<0,01
		N	16	16	16	16

Это является свидетельством того, что диастолическое давление обладает меньшей реактивностью по сравнению с систолической.

По мере роста и развития сердечно-сосудистой системы изменяются и ее реакции у детей и подростков на физическую нагрузку. Возрастные особенности этих реакций отчетливо проявляются при постановке специальных функциональных, направленных на выявление состояния сердечно-сосудистой системы, так и в процессе выполнения физических упражнений.

ВЫВОД. Таким образом, Полученные данные свидетельствуют, что наибольшее изменение гемодинамики отмечают в группах, которые занимались плаванием в течение более длительного времени (1 год) и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы развиваются в течение длительного времени.

Учитывая важную роль которую выполняет сердце в организме, необходима разработка и применения специальных профилактических мер, направленных на нормализацию его функций.

Одним из важных профилактических мер является наряду с полноценным рациональным питанием, нормализацией учебной нагрузки соблюдать учет физических нагрузок в зависимости от возраста и состояния организма детей.

Полученные данные позволяют заключить, что систематические занятия плаванием влияют на рост и развитие детей и подростков. Занятие плаванием особенно важно для укрепления состояния кардио-респираторной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимошкин. Закономерности роста и полового созревать детей и подростков. М. 2007 г. 33,74 стр.
2. Хренкова А.К. Антропова М.В. Адаптация организма учащихся к учебной и физическим нагрузкам. М. Педагогика 1982 г. 240 стр.
3. Антропова М.В. Козлов В.И. Нормамуация учебной нагрузки школьников М. 1988 г. 160 стр.
4. Абрамов М.С. Морфологические и функциональные показания детей и подростков Медицина 1990 г. 222 стр.

REZYUME

JISMONIY YUKLAMALARNING YOSH SUZUVCHILAR JISMONIY RIVOJLANISHIGA TA`SIRI

Mirzabekova Feruza Nasirdinovna., Mamatisakova Gulchehra limjanovna.

Andijon davlat universiteti

rasulmamatisaqov97@mail.ru

Maqola suzish bilan shug'ullanadigan o'spirinlarning jismoniy va yurak-nafas olish tizimlariga ta'sirini o'rganishga bag'ishlangan. Tizimli suzish o'smirlar tanasining fiziologik funktsiyalarining ba'zi xususiyatlarining o'zgarishiga olib keladi.

Kalit so'zlar: moslashuv, qon bosimi, nafas olish tezligi, o'pka hajmi, tezlik, yurak-nafas olish tizimi.

SUMMARY

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF YOUNG SWIMMERS

Mirzabekova Feruza Nasirdinovna., Mamatisakova Gulchekhra limzhanovna

Andijan State University

rasulmamatisaqov97@mail.ru

The article is devoted to the study of the influence of physical activity on the features of the cardiorespiratory system and the physical development of adolescents involved in swimming. Systematic swimming leads to a change in some features of the physiological functions of the body of adolescents

Keywords: adaptation, blood pressure, respiratory rate, lung capacity, speed, cardio-respiratory system.

ПРОБЛЕМА ТРОМБОФИЛИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (Обзор литературы)

Мусашинов Умиджон Хусанович¹, Каримов Хамид Якубович²,
Салохиддинов Зухриддин Салохиддинович¹, Бобоев Кодиржон
Тухтабаевич²

*Андижанский Государственный медицинский институт,
Республиканский специализированный научно-практический центр
гематологии МЗ РУз.*

info.niigem@minzdrav.uz, info@pharmi.uz

Ключевые слова: тромбофилия, гемостаз, артериальный тромбоз, венозный тромбоз, гипергомоцистеинемия, дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром.

Введение. Несмотря на большие успехи современной медицинской науки и практики, тромбоемболические заболевания (ТЭЗ) всё еще остаются важной медицинской и социальной проблемой, являясь ведущей предпосылкой смертности и инвалидизации в экономически развитых государствах [6,10]. По оценке специалистов, каждый десятый житель планеты в течение своей жизни испытывает такие тяжёлые последствия артериального и венозного тромбоза, как острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз как глубоких, так и поверхностных вен, тромбоз и тромбоемболию легочной артерии [11].

Увеличение количества тромбозов и их диагностика наблюдается и в других сферах медицины. Поэтому тромбозы представляют интерес не только для специалистов узкого профиля, но являются и общемедицинской проблемой. Многочисленные эпидемиологические исследования установили не один, ставший уже традиционным, факторы риска ТЭЗ. Вместе с ними, существенная роль в развитии подобных патологий отводится и феномену тромбофилии, которая проявляется повышенной предрасположенностью человека к развитию таких осложнений, как тромбоз [12,8].

Тромбофилическое состояние представляет собой многочисленные изменения в системе гемостаза, которые способствуют повышению предрасположенности к возникновению тромбозов в кровеносных сосудах разных калибров и локализации, а также ишемией органов в результате врождённых или приобретённых нарушений в различных звеньях системы гемостаза и гемореологии. Клиническому проявлению тромбоза предшествует состояние, которое характеризуется большим риском развития внезапного патологического тромбообразования [1]. В настоящее время смертность от тромбозов составляет около 46% от общей летальности, вместе с тем в более чем половине случаев причиной их развития является тромбофилия [2].

В последние годы все большие усилия специалистов привлечено к поиску факторов, которые предрасполагают к раннему, преждевременному возникновению и быстрому прогрессированию сердечно-сосудистых

заболеваний. Раннее обнаружение предикторов развития и неблагоприятного течения заболевания позволяет осуществлять правильное лечение и предупреждение данной патологии.

В отличие от нарушений гемостаза, вызванных известными факторами риска развития тромбозов, которые имеют транзиторный нрав, тромбофилии ассоциированы с повышенным риском возникновения тромбоза в течение всей жизни больного. Известны множество наследственных и приобретенных тромбофилических состояний, которые различаются друг от друга как по причинам возникновения, так и по развитию заболевания [9].

Своевременная диагностика и дифференцировка всевозможных патогенетических форм тромбофилий имеет важное значение для выбора правильной тактики лечения и предупреждения данной патологии. В последние годы достаточно хорошо изучены причины развития и разработаны точные способы выявления некоторых тромбофилических состояний, в том числе и недавно обнаруженных, известных как гиперкоагуляционный синдром. Вместе с тем учёными во всем мире значительное внимание уделяется и комбинированным тромбофилиям, которые существенно повышают риск развития у больных тромбозов и тромбоэмболических осложнений [14].

В результате проведённых многочисленных исследований в последнее время стало известно значительное число первичных (генетически обусловленных) и вторичных (приобретённых, симптоматических) тромбофилий, которые отличаются друг от друга по причинам возникновения, характеру развития нарушений в системе гемостаза, осложнениям и прогнозу заболевания [15].

В настоящее время различают следующие разновидности тромбофилий:

1. Наследственные тромбофилии. К ним относятся недостаток протеинов С, S, резистентность к активации протеина С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, наследственные дефекты фибринолиза.
2. Приобретённые тромбофилии. Они встречаются при хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, сердечно-сосудистой недостаточности, аллергических и аутоиммунных патологиях, сахарном диабете, травматических повреждениях, оперативных вмешательствах, избыточном весе и т.д.

Следует указать, что вместе с «примитивными» тромбофилиями встречается немалое количество форм, в основном приобретённых, которые характеризуются сложными нарушениями во всевозможных звеньях системы гемостаза. К данным патологиям относятся метаболические (диабетические ангиопатии, гиперлипидемические формы, тромбофилия при гипергомоцистеинемии), инфекционно-иммунные и аутоиммунные заболевания, в том числе, так называемый антифосфолипидный синдром, ятрогенные формы тромбофилии (при фибринолитической терапии, гепариновой тромбоцитопении) [21].

Свойственным для врождённой, наследственной тромбофилии считается развитие неожиданных тромбозов без заметных оснований. Это может наблюдаться в раннем детском, а также и в юном возрасте. В подобных случаях совместно с свойственной клинической картиной тромбоза вен, артерий и капилляров постановке диагноза значительно помогают инструментальные методы исследования (ангио-, сцинти-, термография, радиоизотопная и ультразвуковая диагностика и др.). Вместе с тем, важное значение для патогенетической диагностики, лечения и предупреждения тромбозов и тромбоземболии имеет оценка состояния коагулограммы и агрегатограммы, что помогает более правильному определению функционального состояния системы гемостаза [24]. Такого рода исследования дают возможность своевременно обнаружить патологические сдвиги в сосудистом, коагуляционном, тромбоцитарном, фибринолитическом и антикоагулянтном звеньях системы гемостаза, которые считаются важными патогенетическими звеньями тромбогенеза. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза, которая являлась ведущей при выявлении причин геморрагического синдрома, на сегодняшний день значительно изменилась. Эти изменения коснулись в первую очередь в установлении причин повышенного тромбообразования, выявления факторов повышенного риска склонности к развитию тромбозов [13].

Врождённый недостаток факторов протеина C и S неразрывно связан с предрасположенностью к выраженным тромботическим нарушениям. При исследованиях наиболее часто среди больных обнаруживается Лейденовская аномалия, которая развивается в результате мутации фактора V (Leiden). У этих людей в основном обнаруживается наследственная тромбофилия, которая обусловлена резистентностью фактора V к действию протеина C. Для обнаружения данных мутаций необходимо провести анализ крови на полиморфизмы. Этот анализ в настоящее время важен для установления или подтверждения диагноза тромбофилии. Полиморфизмы являются мутациями, которые наблюдаются среди людей чаще, чем в 1% случаев. Обнаружение полиморфизма говорит о большей вероятности возможности возникновения тромбоза, но это ещё не причина неизбежности обязательного развития тромботических осложнений [20].

В последние годы достигнуты значительные успехи в области молекулярной генетики человека, которые позволили от формального описания законов наследования перейти к полной расшифровке человеческого генома. Молекулярная генетика создала базу для разработки нестандартных способов лечения, предупреждения развития заболеваний и индивидуальной, генетически обоснованной лекарственной терапии [7].

Существующая в настоящее время концепция о полигенном характере наследственной тромбофилии, которая отмечает наличие в большинстве случаев ТЭЗ не одного, а нескольких генетических вариантов, независимо или синергично модифицирующих риск развития заболевания диктует

необходимость использования существенно иных подходов при изучении основ генетической склонности к тромбозу [19]. Вследствие этого, значительное внимание уделяется явлению аллельного полиморфизма, которое свойственно большинству генов человека, в том числе, и тем, продукты которых принимают участие в регуляции физиологического тока крови. В настоящее время известно несколько десятков генетических разновидностей, носительство которых связано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза, способствующих развитию или риску развития тромбоэмболических осложнений [16].

Дисфибриногенемия или так называемый функциональный дефицит фибриногена, также может быть причиной предрасположенности к образованию тромбов. Вероятнее всего, предпосылкой для развития тромбофилии являются нарушения фибрин-опосредованной активации плазминогена, т.е., усиления его активации тканевым плазминоген-активирующим фактором. В большинстве случаев дисфибриногенемия протекает бессимптомно. Но очень часто наблюдаются и случаи геморрагического диатеза или же тромбофилии. Также можно наблюдать сочетание кровотечений и тромбоэмболии. По оценкам разных авторов, достоверная распространённость тромбозов среди носителей дисфибриногенемии точно неизвестна. Данное осложнение диагностируется от 10 до 20% случаев при данной патологии [25].

Гипергомоцистеинемия в последние годы признана независимым фактором риска развития тромбоза [4]. Причинами развития гипергомоцистеинемии являются пол и возраст больных, наследственные факторы (полиморфизм генов фолатного цикла), особенности питания (дефицит фолиевой кислоты и витаминов группы В), приём лекарственных препаратов, хронические заболевания и другие факторы. Причинами повышения концентрации гомоцистеина (ГЦ) в крови могут быть многие факторы, в числе которых и дефекты генов ферментов, контролирующих его обмен. Механизм тромбогенного воздействия увеличенного количества гомоцистеина пока еще всецело не исследован. Нередко встречающимся генетическим недостатком, который становится причиной повышения содержания гомоцистеина в крови, является мутация, которая способствует образованию термолабильного варианта МТГФР со сниженной активностью [26].

Точечные мутации генов ферментов фолатного цикла, которые приводят к увеличению содержания гомоцистеина в сыворотке крови считаются очень важными. К данным нарушениям относится полиморфизм генов MTHFR 677 C→T, MTR 2756 A→G и MTRR 66 A→G, а также их комбинации. Исследования показали, что у больных с уровнем гомоцистеина >15,3 мкмоль/л риск летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний был выше в 1,7 раза, особенно от инфаркта миокарда — в 3,4 раза, от инсульта — в 4,3 раза, чем у больных с уровнем гомоцистеина не более чем 10,5 мкмоль/л [5].

В последние годы были проведены многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, которые показали, что при гипергомоцистеинемии повышается риск раннего развития атеросклероза и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий, независимо от традиционных факторов риска и подобное состояние является прогностическим маркером неблагоприятного исхода заболевания [3].

Антифосфолипидный синдром (АФС) как один из причин развития патологического тромбообразования составляет от 20% до 25% случаев. АФС является аутоиммунным заболеванием, который характеризуется образованием аутоантител к различным фосфолипидам в составе клеточных мембран, преимущественно тромбоцитов, а также к кардиолипину и β -2-гликопротеину-1 различных классов (IgG, IgM и IgA). Кроме того, для данной патологии характерно наличие коагулологического феномена – волчаночного антикоагулянта, что клинически в конечном итоге проявляется тромботическими процессами с поражением вен и артерий. Термином «волчаночный антикоагулянт» означают группу иммуноглобулинов классов в основном IgG и IgM, которые в лабораторных условиях ингибируют фосфолипид-зависимые коагуляционные тесты (удлиняется АЧТВ, может понижаться протромбиновый индекс). АФС приводит к образованию участвовавших тромбозов с поражением различного калибра как венозных, так и артериальных сосудов [23].

Выделяют первичный АФС, вторичный АФС, катастрофический АФС. Антифосфолипидный синдром, который развивается у больных, не имеющих каких-либо иных известных аутоиммунных, иммунокомплексных и инфекционных заболеваний называют первичным. Он проявляется в виде венозной или артериальной тромбоэмболии, стерильного эндокардита с эмболиями, повторяющейся невынашиваемостью беременности.

Вторичный АФС возникает на фоне иных, в частности, аутоиммунных заболеваний. Чаще всего это системная красная волчанка, реже при волчаночноподобных, недифференцированных и смешанных заболеваниях соединительной ткани и некоторых других патологических состояниях [17]. В последние годы в литературе принято объединять первичный и вторичный АФС. Для АФС свойственно тромботическое поражение как венозных, так и артериальных сосудов мелкого и среднего калибра, но иногда тромбы возникают и в крупных сосудах [22].

Катастрофический АФС является очень тяжелым патологическим состоянием (в числе различных форм АФС), для которого характерны распространённые смешанные тромбозы в артериально-венозном, а также и в артериоларно-капиллярном русле. Это сопровождается развитием тяжелой полиорганной недостаточности вследствие поражения многих жизненно-важных органов - головного мозга, легких, печени, почек, кишечника и др. [18].

Вышеизложенное показывает, что при данной патологии исключительное значение приобретает противотромботическая профилактика и терапия. Вместе с тем, её эффективность и безопасность во многом зависит от современных представлений о патогенезе развития тромбофилии и тромбозов, а также знания фармако-кинетических свойств противотромботических лекарственных препаратов. Без этого невозможно обеспечить подбор соответствующей дозы лекарственного средства, оценить эффективность профилактики и проводимого лечения, предупредить в ряде случаев наиболее опасные для жизни больного геморрагические или тромботические осложнения противотромботической терапии.

Установлено, что при наличии более чем одного протромботического полиморфизма возникает реальный риск развития тромбоэмболических осложнений. Вовлеченность тромбофилии в патогенез всевозможных заболеваний является основанием для её дальнейшего детального изучения и поисков причин повышенного тромбообразования при данной патологии.

ВЫВОД. Таким образом, практическое значение лабораторных методов в этом направлении трудно переоценить, так как они дают возможность раннему, доклиническому обнаружению нарушений со стороны системы свёртывания крови. Это даёт возможность прогнозировать развитие тромботических осложнений, что способствует тем самым снижению частоты развития наиболее распространённых причин смерти при этой патологии, какими являются возникновение тромбозов различных локализаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варданян А. В., Баданян А.Л., Мумладзе Р. Б., Патрушев Л. И., Долидзе Д. Д. Использование ДНК-диагностики в лечебной тактике ведения больных с тромбозом глубоких вен. // *Анналы Хирургии*, 2014. – № 3. – Р. 12-19.
2. Жданова Л. В., Патрушев Л. И., Долгих В. В. Полиморфизм генов, ответственных за тромбофилию и их влияние на развитие тромбозов в детском возрасте. // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 2013. – 4(92) . – Р. 115-118.
3. Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. // *Наука и здравоохранение* 4. – 2016. – Р. 129-144.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Рудакова И.Н., Никифорова Л.В. Гипергомоцистеинемия и возможности её коррекции при постромботическом синдроме нижних конечностей. // *Вестник РУДН, серия медицина*, 2016. – №1. – Р. 61-66.
5. Левашова О.А., Золкорняев И.Г. Анализ уровня гомоцистеина и распространённость генетического полиморфизма генов фолатного

цикла у больных ишемическим инсультом. // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”, 2017. –19(1). – P. 97-99.

6. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // РЖДГиО, 2015, №1. – P. 36-48.

7. Санец И.А., Силин А.Е., Ярец Ю.И., Аничкин В.В. Генетические маркеры венозного тромбоэмболизма у хирургических пациентов. // Новости хирургии, том 26, № 2, 2018. – P. 155-162.

8. Appelman Y., van Rijn B.B., Ten Haaf M.E., Boersma E, Peters S.A. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention // Atherosclerosis, 2015, Vol. 241. – P. 211-218.

9. Ashraf N., Visweshwar N., Jaglal M., Sokol L., Laber D. Evolving paradigm in thrombophilia screening. // Blood Coagul Fibrinolysis. 2019. – 30(5). – P. 249–252. doi:10.1097/MBC.

10. Bounameaux H. Isth educational course. Thrombosis and hemorrhage. What are the causes? Risk factors and pathogenesis of thrombosis. // Россия, г. Санкт-Петербург. 2017

11. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. // J Am Heart Assoc. 2019. – 8(19) . – P. e012877. doi:10.1161/JAHA.119.012877.

12. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. Blood. 2014. – 124(13). – P. 2124–2130.

13. Connors J M. Thrombophilia testing and venous thrombosis. N Engl J Med. 2017. – 377(12). – P. 1177–1187.

14. Garcia-Horton A., Kovacs M.J., Abdulrehman J, Taylor J.E., Sharma S., Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices // Thromb Res, 2017, No. 149. – P. 76-80.

15. Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. Hamostaseologie. 2019. – 39(1). – P. 49–61. doi: 10.1055/s-0039-1677840.

16. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Næss I, et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies // Circulation, 2017. – 135(1). – P. 7-16.

17. Meroni P.L., Tsokos GC. Editorial: Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. Front Immunol. 2019. – P. 10-199. Published 2019 Feb 25. doi:10.3389/fimmu.2019.00199.

18. Mezhov V., Segan J.D., Tran H., Cicuttini F.M.. Antiphospholipid syndrome: a clinical review. Med J Aust. 2019. – 211(4). – P. 184–188. doi:10.5694/mja2.50262.

19. Miyata T., Maruyama K., Banno F., Neki R.. Thrombophilia in East Asian countries: are there any genetic differences in these countries? Thromb J 2016. – 14. - 1:25.

20. Rallidis L., Gialeraki A., Tsirebolos G., Drosatos A., Katsimardos A., Pavlakis G., Iliodromitis E. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in patients with premature myocardial infarction // *European Heart Journal*, 2017. – 38 (suppl-1) . – P. 1735.
21. Rosendaal F.R. Causes of venous thrombosis // *Thromb. J.*, 2016. – 14(Suppl 1). – P. 24.
22. Shlebak A. Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. *J Clin Pathol*. 2016. – 69(4). – P. 337–343. doi:10.1136/jclinpath-2015-203077.
23. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. *SeminPerinatol*. 2018. – 42(1). – P. 26–32. doi:10.1053/j.semperi.2017.11.006
24. Sorigue M, Sarrate E, Morales-Indiano C, Ruiz-Garcia L, Orna E. Applicability of the results of thrombophilia studies in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39. – P. e27–e28. doi:10.1016/j.ejim.2017.02.022.
25. Stevens S.M. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb. Thrombolysis*. 2015; 39(3) . – P. 379–391. doi:10.1007/s11239-015-1170-1.
26. Suchon P., Resseguier N., Ibrahim M. et al. Common Risk Factors Add to Inherited Thrombophilia to Predict Venous Thromboembolism Risk in Families. *T.H. Open*. 2019. – 3(1). – P. e28–e35. Published 2019 Jan 28. doi:10.1055/s-0039-1677807.

РЕЗЮМЕ

АМАЛИЁТДА КЛИНИК ТРОМБОФИЛИИ МУАМОСИ

(Адабиёт шарҳи)

**Мусашайхов Умиджон Хусанович¹, Каримов Хамид Якубович²,
Салоҳиддинов Зухриддин Салоҳиддинович¹, Бобоев Кодиржон
Тухтабаевич²**

info.niigem@minzdrav.uz.info@pharmi.uz

*ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий
тиббиёт маркази., Андижон давлат тиббиёт институти.*

Ушбу шарҳда тромбоемболик касалликларнинг ривожланиш хавфини шаклланишида тромбофилиянинг энг кўп тарқалган турларини ахамияти ҳақида маҳаллий ва хорижий адабиётларни таҳлили қелтирилган. Тромбофилиялар ҳақида замонавий тушунча, уларнинг артериал ва веноз тромбозларнинг юзага келишидаги ахамияти ва муаллифларнинг ушбу масаланинг кейинги ривожи ҳақидаги фикрлари баён қилинган. Мақолада гипергомоцистеинемия, дисфибриногенемия, антифосфолипид синдромининг юрак қон-томир касалликларида тромботик асоратларни ривожланишида хавф омили сифатидаги ўрни кўрсатиб берилган.

Калит сузлар: тромбофилия, гемостаз, артериал тромбоз, веноз тромбоз, гипергомоцистеинемия, дисфибриногенемия, антифосфолипид синдром.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF MOLECULAR GENETIC FACTORS IN RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

(Literature review)

Musashaykhov Umidjon Husanovich ¹, Karimov Hamid Yakubovich ², Salokhiddinov Zukhriddin Salokhiddinovich ¹, Boboev Kodirjon Tukhtabaevich ²

Andijan State Medical Institute „Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology of the MoH RUz.

info.niigem@minzdrav.uz.info@pharmi.uz

The literature review presents an analysis of domestic and foreign literature on the significance of the most common forms of thrombophilia in shaping the risk of developing thromboembolic diseases. Modern views on thrombophilia, their significance in the occurrence of arterial and venous thromboses, and the authors' opinions on the further development of this issue are presented. The article shows the role of hyperhomocysteinemia, dysfibrinogenemia, antiphospholipid syndrome as a risk factor for the development of thromboembolic complications in cardiovascular diseases.

Key words: thrombophilia, hemostasis, arterial thrombosis, venous thrombosis, hyperhomocysteinemia, dysphibrinogenemia, antiphospholipid syndrome.

УДК:577-125.324

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА

Мустафакулов Мухаммаджон Абдувалиевич., Мустафакулова Нигора Байирбековна., Уришева Фаюруза Муродовна., Мамадалиева Нодира Исаковна.

Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана имени Мирзо Улугбека., Ташкентского государственного педагогического университета им. Низами.

mmustafakulov@bk.ru

Ключевые слова: Сахарный диабет, хронический панкреатит, остеопластика, кетоацидоз, гликогенолиз, липолиз.

Введение. Сахарный диабет (СД) – это сложное, комплексное заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ, развитием сначала относительной, впоследствии абсолютной инсулиновой недостаточности с поражением всех органов и тканей. Основное место занимает сахарный диабет 2 типа с относительной инсулиновой недостаточностью, у 5–10% больных наблюдается сахарный диабет 1 типа, обусловленный аутоиммунной деструкцией β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. На сегодняшний день наиболее чаще встречается специфический тип сахарного диабета на фоне острого и хронического панкреатита (ХП), что характерно для пациентов молодого

трудоспособного возраста от 25–30 до 50 лет [1,2]. В основе этиологии острого и хронического панкреатита лежит алкогольное отравление, пищевая интоксикация, патология печени, желчевыводящей системы (дискинезия, холецистит, желчнокаменная болезнь), гиперлипидемия, воздействие токсических и лекарственных веществ и др.

Острый панкреатит (ОП) в 10% случаев переходит в хронический, а учитывая значительное количество эпизодов нераспознанного ОП, ХП наблюдается гораздо чаще (3). При ОП примерно в 50% случаев развивается транзиторная гипергликемия, что связывают со значительным повышением базальной или стимулированной секреции глюкагона [8]. Устойчивая гипергликемия наблюдается у 15% больных [9,10], по мере разрешения ОП гликемия нормализуется через 4–6 месяцев. Однако наблюдается и тяжёлое течение СД при остром рецидивирующем панкреатите с гипоинсулинемией и гиперглюкагонемией, что требует инсулинотерапию. Эти пациенты должны находиться под наблюдением, т. к. даже малые дозы инсулина приводят к быстро развивающейся гипогликемии, гипогликемической коме вследствие соблюдения строгой диеты, нарушения механизма глюкагоновой контррегуляции и наличия синдрома мальабсорбции [11]. При ХП синдром эндокринного нарушения проявляется в 2-х противоположных вариантах: гиперинсулинизм и сахарный диабет. Гиперинсулинизм наблюдается на ранних стадиях ХП и характеризуется гипогликемическим состоянием при нормальном или умеренно повышенном уровне инсулина и нормальном уровне глюкагона, что объясняется полинезией (увеличением островков Лангерганса), или макронезией (островки большего размера). Позднее может развиваться относительная гиперинсулинемия вследствие истощения продукции глюкагона [4]. Иногда при ХП базальный уровень глюкагона в норме или умеренно повышен, но секреторные ответы на аминокислотную стимуляцию или инсулиностимулирующую гипогликемию, как правило, снижены [6,12,13]. С прогрессированием заболевания развивается гипоинсулинемия и гипоглюкагонемия, что связано с уменьшением массы островковых клеток. Преходящая гипергликемия может быть выявлена при обострении ХП, что объясняется отёком поджелудочной железы и ингибирующим влиянием трипсина (уровень которого повышается при ОП и обострении ХП) на продукцию инсулина [9]. При стихании обострения панкреатита уровень глюкозы в крови нормализуется. Степень нарушения углеводного обмена у больных с ХП колеблется в широких пределах: от нарушения толерантности к глюкозе до инсулинозависимого СД. Нарушение толерантности к углеводам развивается на ранней стадии ХП. СД может также сформироваться в начале клинической манифестации ХП, но всё же чаще устойчивое нарушение развивается через несколько лет [14]. СД на фоне ХП характеризуется прогрессирующим разрушением поджелудочной железы, в том числе и атрофией островковых клеток, замещением их соединительной тканью. Клиническая картина может имитировать как СД 1 типа, так и СД 2 типа [15, 16]. Согласно

литературным данным СД на фоне панкреатита развивается от 10 до 90% случаев, причём в половине случаев является инсулинозависимым [7]. Распространённость и заболеваемость СД на фоне ХП зависит от географических условий, длительности и вида панкреатита [17]. При длительном бессимптомном течении ХП, при отсутствии обострения вторичный сахарный диабет развивается примерно в 5% случаев [18]. Однако при хроническом рецидивирующем течении панкреатита частота нарушения толерантности к глюкозе наблюдается у 25–30% больных в течение 20 лет, у 40–50% развивается СД [5,18]. Было замечено, что при некальцифицирующем хроническом панкреатите частота случаев нарушения толерантности к глюкозе составляет 50%, а сахарный диабет развивается у 30 % больных. При кальцифицирующем хроническом панкреатите частота случаев больше и составляет соответственно 90% и 61%.

Раннее развитие кальцификации поджелудочной железы является независимым фактором риска формирования СД с увеличением зависимости от инсулина более чем в 3 раза [9]. Клиническое течение СД на фоне ХП имеет свои особенности. Пациенты, как правило, правильного телосложения, пониженного питания, нет связи с семейной предрасположенностью, ожирением. Симптомы диабета (сухость во рту, жажда) обычно появляются через определённое время после начала болевых приступов [9]. Сахарный диабет при панкреатите протекает легче «эссенциального». Потребность в инсулинотерапии в начале заболевания сравнительно невысокая, редко развивается кетоацидоз, отмечается склонность к гипогликемическому состоянию. Согласно литературным данным и долгой врачебной практики, нами замечено, что в патогенезе сахарного диабета большую роль играет тотальное поражение поджелудочной железы с параллельно идущей патологией печени и желчевыводящих путей. Именно патология печени (стеатоз) и объясняет частые гипогликемические состояния и высокую чувствительность к инсулинотерапии при панкреатите. Рис. 1 иллюстрирует анатомическую, биологическую и химическую взаимозависимость печени и поджелудочной железы. Печень занимает ключевую позицию в поддержании гомеостаза, играет важную роль в адаптационных условиях, поддерживает межорганные и межсистемные связи. Глюкоза, абсорбированная в желудочнокишечном тракте, через портальную вену поступает в печень. Глюкоза стимулирует выброс инсулина сама и посредством секреции ряда гормонов желудочно-кишечного тракта: гастрин, секретин, панкреозимин, глюкагон, желудочный ингибиторный полупептид, глюкозозависимый инсулинопептид [19–21,25]. Глюкоза в печени превращается в гликоген. Гликоген печени является главным источником энергии центральной нервной системы. Прежде, чем поступить в периферическую циркуляцию, инсулин через портальную вену проходит через печень. Причём в ней задерживается 40–50% гормона натошак, при стимуляции глюкозой количество задерживаемого инсулина

в печени может достигнуть 80–90%. Чем выше секреция инсулина – тем больше его задерживается в печени [36]. Биологический период полураспада инсулина составляет 7–15 минут. Основную роль в инактивации инсулина играет печень – до 80% [19,25,27].

Глюкагон, секретируемый α -клетками островков Лангерганса, сначала попадает в межклеточное пространство и интерстициальную жидкость, а затем с током крови через портальную вену – в печень. Основное гликогенолитическое действие глюкагона происходит в печени, где он связывается с рецепторами гепатоцитов и активизирует аденилатциклазу, которая переводит АТФ в ц-АМФ. Глюкагон стимулирует гликогенолиз, снижает утилизацию глюкозы и синтез гликогена, повышает глюконеогенез и образование кетоновых тел. Результатом всего вышеизложенного является повышенное образование глюкозы и выход её из печени. В периферических тканях глюкагон оказывает липолитическое действие, повышая липолиз, снижая липогенез и белковый синтез. Концентрация глюкагона в портальной вене колеблется от 300 до 4500 пг/мл, тогда как в периферической крови – до 90 пг/мл. Разрушение глюкагона происходит главным образом в печени, менее в почках, в целом – около 0,5 мг/сутки [19,37]. При нормальном состоянии α - и β -клеток поджелудочной железы, при нормальном состоянии печени гипогликемия не развивается даже при длительном голодании. При ограниченном поступлении глюкозы (углеводов) уже через 40–48 часов содержание глюкагона в крови возрастает на 50–100 % по сравнению с его содержанием натощак. Это синхронно сопровождается снижением инсулинемии, соотношение уровней инсулина и глюкагона уменьшается до 0,4 (в норме–3,0). Повышенное образование глюкагона ведёт к усилению гликогенолиза, глюконеогенеза и уменьшению запаса гликогена. Снижение секреции инсулина стимулирует липолиз, повышенное содержание глюкагона ускоряет образование кетоновых тел из жирных кислот [19,24,26,37].

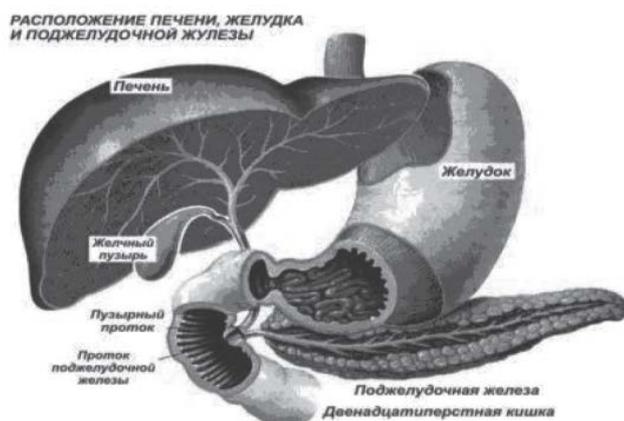


Рис. 1. Иллюстрация анатомической и биологической и химической взаимосвязи печени и поджелудочной железы.

Однако нельзя согласиться, что основное депо гликогена содержится в мышцах. Габариты депо печени трудно сравнить с оными в мышцах. Глюкоза, всосавшаяся в желудочно-кишечном тракте, поступает через

портальную вену в печень. Именно печень, а не мышцы, играют основную роль в метаболическом процессе, именно печень является основным депо энергии за счёт несоизмеримого кругооборота обмена веществ. Отсюда первоочерёдность в развитии инсулинорезистентности дозволено рассматривать в клетках печени [35]. Резервные возможности печени очень велики. Однако, при жировом гепатозе вследствие дистрофии гепатоцитов на фоне нарушения клеточного метаболизма (окислительно-восстановительного процесса) могут наблюдаться частые (тощаковые) гипогликемические состояния. Гипогликемические реакции при жировом гепатозе могут быть связаны с истощением запасов гликогена в печени, параллельно идущей патологией поджелудочной железы и дисбалансом между печенью и поджелудочной железой [24,27,33–35]. Патогенез жирового гепатоза сложен. Накопление жира в гепатоцитах происходит в том случае, если образование триглицеридов превалирует над синтезом липопротеинов и секрецией последних из гепатоцита в виде ЛОНП [24,26,27,29,30]. В развитие жирового гепатоза могут включаться эндогенные и экзогенные механизмы. По мере снижения гликогена в печени и накопления жира печёночная клетка становится всё более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям [26,29,30,36,41]. В нормальной печени содержание жира не превышает 1,5 % от её массы, и он не обнаруживается при обычном гистологическом исследовании. Мелкие капли жира в гепатоцитах начинают определяться при световой микроскопии, если его количество возрастает до 2–3%, что расценивается как жировая инфильтрация печени (стеатоз). Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены триглицеридами, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Жирные кислоты поступают в гепатоцит из нескольких источников: из пищевого жира и в результате липолиза жировой ткани. Печёночная клетка способна и самостоятельно синтезировать жирные кислоты из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются глицерин, образующийся при гидролизе липидов, и глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза триглицеридов. Таким образом, продукция триглицеридов в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нём глюкозы, жирных кислот и ацетилкоэнзима А [26,27,30,36]. Жировой гепатоз характеризуется жировой дистрофией гепатоцитов. Наиболее вероятной причиной жирового гепатоза является лишний вес, патология поджелудочной железы, заболевания желудочно-кишечного и билиарного трактов и др. Одним из наиболее частых нарушений жирового обмена с избыточным накоплением жира в печени является кетоз. Повышенное образование кетоновых тел в результате нарушения метаболизма при частых гипогликемических состояниях на фоне несоблюдения режима питания (приём пищи 1–2 раза в сутки), вынужденного голодания, переедания, употребления в большом количестве легкоусвояемых углеводов, жиров, алкоголя, никотина,

кофеина, передозировки сахароснижающих препаратов и др. Жир в клетках печени откладывается в результате избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов; избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике; пониженного синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени; функциональной печёночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени [26,27,30,36]. Параллельно жировому гепатозу (стеатозу), следственной инсулинорезистентности гепатоцитов на фоне тех же экзо и эндогенных факторов идёт патологический процесс в поджелудочной железе. По нашему мнению, инсулинорезистентность заключается в неспособности печени обеспечить постоянно нормальный уровень сахара в крови в течение суток. Мы рассматриваем первостепенность инсулинорезистентности в поражённых, «уязвимых» клетках печени, которая не справляется полностью со своей обязанностью в метаболическом процессе. Базируем это заключение на быстрой клинико-метаболической компенсации СД, относительной нормализации размеров и функции печени и поджелудочной железы на фоне проводимого нами комплексного лечения в стационаре и поддерживающего профилактического в амбулаторных условиях пожизненно [33–35]. Взяв в основу многогранность патогенеза сахарного диабета, увидев причинно-следственную связь в развитии заболевания, мы предоставляем свою методику лечения сахарного диабета на фоне панкреатита, сложившуюся на базе долгого стационарного и амбулаторного ведения пациентов. Для предупреждения прогрессирования заболевания, раннего становления осложнений, лечение сахарного диабета должно быть комплексным. Фундаментом является строгий режим питания и диета (Стол Д – П), полное исключение диетонеприемных продуктов (чипсы, кириешки), кофе, напитков (кока-кола и др.), устранение сусли, фрусли, ограничение легко усвояемых углеводов (фруктоза, сорбит и др.). Щадящий вариант содержит физиологическую норму белка (1/3 белка животного происхождения) с ограничением жира и углеводов. Пища готовится на пару или даётся в отварном виде тёп лой, жидкой или полужидкой консистенции.

Употребление в большом количестве фруктов и овощей, при чём ограничение помидоров, исключение винограда, бананов, фиников, инжира, томатного, других соков, где консервантом являются углеводы.

Рекомендуются кисло-сладкие фрукты: яблоки (антон), грейпфрут, киви, лимон; отечественные ягоды (черника, голубика, чёрная смородина, вишня, калина, рябина, брусника, клюква и др.). Режим питания – дробный – 6 раз в сутки. В медикаментозное лечение сахарного диабета для быстрой клинико-метаболической компенсации должно входить:

1. инфузионная терапия: реополиглюкин (полиглюкин и др.) 400,0 мл в/венно-капельно № 6;
2. гепатопротекторы (эссенциале-форте, эссенцикапс, гептрал, гептал, легалон) в течение 2-х месяцев;
3. ферменты (панкреатин, панзинорм, креон). 3 раза в день после еды;
- 4.

парентеральное введение витаминов группы В, С; 5. антибактериальные препараты (антибиотики или нитрофураны) в течение 10–14 дней каждого месяца вследствие часто сопутствующей инфекции (хронический пиелонефрит, тонзиллит); 6. симптоматическое лечение (при горечи во рту – желчегонные, при нарушении сна – седативные и др.) 7. сахароснижающие препараты – инсулинотерапия (инсулин короткого действия в малых дозах), при положительной динамике – перевод на сульфаниламидные препараты (диабетон MR, диадеон, гликлазид), тиазолидиндионы.

Выше приведенные примеры являются не единичными и иллюстрирует быструю клинικοметаболическую компенсацию сахарного диабета при назначении комплексного лечения, основанного на причинно-следственной связи патологического процесса.

ВЫВОДЫ

1. Тотальное поражение поджелудочной железы, параллельно идущая патология печени (жировой гепатоз–стеатоз) и желчевыводящих путей играют важную роль в развитии сахарного диабета.
2. Следует признать значимую роль печени в повышенной чувствительности к инсулину и развитии частых гипогликемических состояний при остром и хроническом панкреатите.
3. С помощью терапии, основанной на комплексном лечении сахарного диабета, патологии печени и поджелудочной железы, выполнимо более быстрое достижение компенсации заболевания, предупреждение его прогрессирования и развития осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.- М.,2018. – Издание 4–104 с.
2. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1183–1197.
3. Костюкевич О. И. Хронический панкреатит: от патогенеза к терапии // *Русский медицинский журнал.* – 2009. – Т. 17, № 19. – С. 1283–1288.
4. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит. – М., 2005. – 76 с.
5. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите // *Гастроэнтерология – приложение к Consilium Medicum.* – 2007. – Т. 9, № 1.
6. Kahn R., Weir C., Kind G., Jacobson A., Moses A., Smith R. // «Diabetes Mellitus» selected chapters from the Jaslin s. Fourteenth edition. – 2006. – P. 253–255.

7. Тучина Л.М., Порошенко Г.Г., Распространённость заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы. // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2001. – № 2. – С. 154.
8. Куницына М. А., Кашкина Е. М. Клиническое течение заболевания и качество жизни больных хроническим панкреатитом с наличием панкреатогенного сахарного диабета // Сборник тезисов. V Всероссийский диabetологический конгресс. – М., 2010. – 505 с.
9. Bank S. Chronic pancreatitis: clinical features and medical management // Am.G. Gastroenterol. – 1986. – Vol. 81. – P. 153–167.
10. Губергриц Г.М., Лукашевич Р.В., Голубова Н.В., Беляева О.А., Загоренко Ю. А. Что нужно знать гастроэнтерологу о сахарном диабете 3 типа // Здоровье Украины. – 2007. – Т. 31. – С. 14–15.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2 типа. – М., 2010. – 92 с.
12. Шамхалова М. Ш., Чугунова Л. А., Шестакова М. В. Вторичный диабет // Сахарный диабет. – 1999. - № 4. – С. 41–45.
13. Larsen S., Hilsled J., Philipsen E. et all. Glucose counterregulation in diabetes second to chronic pancreatitis // Metabolism. – 1990. Vol. 39, № 2. – P. 138–143.
14. Meegan J. M., Sidor I. et all Chronic pancreatitis with secondary diabetes mellitus treated by use of insulin in on adult California sea lion. // J. Am. Vel. Med. Assoc. – 2008. – Vol. 232. – № 11. – P. 1707–1712.
15. Hedelaft C., Sheikh S., Holst J. Effect of glucagone like peptid 1 (7–36) amide in insulint-treated patient with diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis // Pancreas. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 25–31.
16. Rove, G., Keim V. Secondary diabetes in chronic pancreatitis // Z. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 1 – P. 4–9.
17. Perusicova, J. Diabetes mellitus associated with chronic pancreatitis // Vnitr. Lec. – 2002 - Vol. 48, № 9. – P. 898–905.
18. Sjoberg, R. J., Kidd G. S. Pancreatic diabetes mellitus // Diabetes care. – 1989. – Vol. 12. – P. 715–724.
19. Балаболкин М.И. Эндокринология.–М.–«Универсум паблишинг».– 1998.
20. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета. // Пробл.эндокрин. – 2000, № 6. – С. 29–34.
21. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М., 2002.
22. Белоусов Ю.В. Заболевания поджелудочной железы у детей: панкреатит или панкреатопатия. // www.health-ua.com.
23. Белоусов Ю.В. Педиатрическая гастроэнтерология: новейший справочник. – М.; ЭКМО, 2006. – 704.
24. Белякова, Н.А., Мазурова В.И. Ожирение. – СПб. – 2003.

25. Благосклонная, Я. В, Шляхто Е. В., Бабенко А. Ю. Эндокринология. – С-П. – 2007.
26. Буеверов, А.О. Жировая печень: причины и последствия // Журнал практического врача., - 2002. – № 1. – С. 36–38.
27. Бутрова, С. А., Дугоева Ф. Х.// Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С.10–16.
28. Дедов, И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М, 2003.
29. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2.
30. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И., Рапопорт С. И. Краткое руководство по гастроэнтерологии. – М.: М-Вести. – 2001. – 430.
31. Касаткина, Э. П. // Сахарный диабет у детей и подростков. – М., 1996.
32. Клиническая эндокринология / Под редакцией Старковой Н. П. – Питер. – 2002.
33. Лобанова, М. В. Метаболический синдром // Здоровоохранение. – 2008. – № 10. – С. 39–43.
34. Лобанова М.В. Патология печени и поджелудочной железы у детей с впервые выявленным сахарным диабетом // Медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 121–128.
35. Лобанова, М.В. Способ комплексного лечения сахарного диабета, осложнённого инсулинорезистентностью // Патент № 19527. – 2015.
36. Римарчук Г., Урсова Н.И., Полякова С.Л. Принципы терапии хронического панкреатита у детей // Российский педиатр. журнал. – 2000. – № 6. – С. 27–31.
37. Старосельцева Л.К., Лобанова А.М., Косилова Е.С., Перельгина А.А. Содержание инсулина и глюкагона при различных формах сахарного диабета // Тер. архив. – 1980. – № 8. – С. 60.
38. Сунцов Ю.И. Инсулинонезависимый сахарный диабет: эпидемиология, профилактика, прогноз // Автореферат на соискание учёной степени доктора медицинских наук. М., 1997.
39. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. – М. – 2004.

РЕЗЮМЕ

ПАНКРЕАТИТ АСОСИДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ

Мустафакулов Мухаммаджон Абдувалиевич., Мустафакулова Нигора Байирбековна., Уришева Фаюруза Муродовна., Мамадалиева Нодира Исаковна

*М.Улугбек номидаги Ўзбекистон миллий университети ҳузуридаги
Биофизика ва биокимё институти., Низомий номидаги Тошкент давлат
педагогика университети.*

mmustafakulov@bk.ru

Қандли диабетнинг ривожланишида ошқозон ости беши, жигарнинг паралелл патологияси (ёғли гепатоз-стеатоз) ва сафро йўллари муҳим ўрин эгаллайди. Ўткир ва сурункали панкреатитда жигарнинг инсулинга сезгирлигининг ортиши ва тез-тез учрайдиган гипогликемик ҳолатларнинг

аҳамиятини тан олиш керак. Қандли диабет, жигар ва ошқозон ости беги патологиясини комплекс даволаш асосида касалликнинг асоратини ривожланишига ва олдини олишга имкон беради.

Калит сўзлар: Қандли диабет, хронического панкреатит, островковых клеток, кетоацидоз, гликогенолиз, липолиз.

SUMMARY

SUGAR DIABETES ON THE BACKGROUND OF PANCREATITIS Mustafakulov Muhammadjon Abduvalievich., Mustafakulova Nigora Bayirbekovna., Urisheva Fayuruza Murodovna., Mamadalieva Nodira Isakovna

*Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of
Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek., Tashkent State Pedagogical University
named after Nizami*

mmustafakulov@bk.ru

Total damage to the pancreas, parallel pathology of the liver (fatty hepatitis – steatosis) and biliary tract play an important role in the development of diabetes. The significant role of the liver in increased sensitivity to insulin and the development of frequent hypoglycemic states in acute and chronic pancreatitis should be recognized. Using therapy based on the complex treatment of diabetes mellitus, pathology of the liver and pancreas, it is possible to more quickly achieve compensation for the disease, preventing its progression and development of complications.

Key words: Diabetes mellitus, chronic pancreatitis, osteoplasty, ketoacidosis, glycogenolysis, lipolysis.

УДК: 616.235.002-615.036.08

ЗНАЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

**Мухторов Шерзод Мурод угли., Суяров Акрам Амиркулович.,
Хатамов Хайрулла Мусурмонович., Киреев Вадим Владимирович.**

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз.

immunology.uz

Ключевые слова: 2,4-динитрохлорбензол, гидрофобной асоли мазь, гиперемия, отек, эксперимент.

Ведение. Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных, проводящим к значительным медицинским и социальным последствиям заболеваний. С середины прошлого века БА занимает одно из ведущих показателей в структуре заболеваемости дыхательных путей, и привела к увеличению числа людей с ограниченными возможностями в результате заболевания. Сегодня в мире страдает более 300 миллионов человек БА. Эксперты прогнозируют, что к 2025 году число пациентов с этим заболеванием увеличится еще на 100-150 миллионов. За последние 10 лет, ежегодно 250 000 пациентов с БА во

всем мире умирают преждевременно. При анализе причин смерти при БА было установлено, что большинство пациентов не получали своевременного рекомендованного лечения [3,4].

Глюкокортикостероиды (ГКС) играют ключевую роль в базовом лечении БА. Препараты этой группы делятся на две группы. Это системные ГКС и локальные ингаляционные ИГКС. До сих пор не существует общепринятого руководства о том, какие системные ГКС можно рекомендовать исходя из-за степени заболевания. Многие авторы предлагают свои варианты лечения, основанные на собственном опыте [1,2].

Анализ лечения пациентов БА с помощью ГКС показывает, что эти препараты не всегда оказывают одинакового эффекта на всех пациентов. Причина в том, что не каждый пациент одинаково чувствителен к препаратам ГКС. В результате дни выздоровления и койки-дни пребывания в стационаре пациентов отличаются. Часто у некоторых пациентов удлиняется процесс выздоровления заболевания, а у некоторых нет эффекта от их применения.

Рецепторы гормональных рецепторов ГКС присутствуют во многих клетках человеческого организма и чаще обнаруживаются в лимфоцитах. На основании вышеизложенного, была исследована чувствительность лимфоцитов периферической крови к ГКС у пациентов с БА. Для определения чувствительности к ГКС у пациентов было выбрано 7 гормонов ГКС, обычно используемых в медицинской практике: дексаметазон, преднизалон, бетаспан-депо, небуфлюзон, кеналог 40 (триамцинолон), солю-медрол (метилпреднизолон) и гидрокортизон ацетата.

Эффективным методом лечения БА является ретростеральная гормонотерапия (РГТ), которая позволяет достичь максимальной концентрации препарата в области бронхов, и таким образом, остановить процесс бронхиальной обструкции.

Техника выполнения ретростеральной гормонотерапия (РГТ). Больной лежит на спине, ему под плечи подкладывается валик, голова оттягивается назад и в сторону. Область яремной ямки и передняя область шеи обрабатывается по схеме спирт-йод-йод-спирт. Прокол делается под местной анестезией 0,25% раствором новокаина по средней линии шеи, в области яремной ямки на 1 см выше грудины, длинной иглой, изогнутой под углом в 90°, которая держится перпендикулярно к поверхности кожи, послойно прокалываются подкожные слои, и поршень шприца продолжают надавливать. Игла наряду с прокалыванием еще и несколько поворачивается. Это продолжается пока игла не оказывается параллельно грудины. После попадания иглы в ретростеральную область, поршень оттягивается, и затем по схеме вводится разовая доза глюкокортикоида, чаще дексаметазона. При этом общий объем вводимой жидкости должен быть около 20-50 мл. На область инъекции накладывается полуспиртовый

компресс на 6-12 часов. Больной после процедуры должен находиться в горизонтальном положении 20-30 минут. Курс лечения 5-7 дней.

Поэтому при использовании РГТ -терапии с целью эффективного применения ГКС с использованием специальных методов определения индивидуальной чувствительности ГКС не вызывает сомнений в эффективности лечения.

Цель исследования. Целью нашей исследование было определение чувствительности к ГКС препаратам у пациентов с БА их лечение с помощью РГТ.

Материалы и методы. С первых дней обострения заболевания было обследовано 47 пациентов с БА. Больным под нашим наблюдением были обследовано и диагностировано по классификацией GINA 2016 (глобальная стратегия лечения БА). 1 группа состояла из 17 пациентов, получавших стационарное лечение с традиционными методами (ТГ), а 2 группа состояла из 30 пациентов, которые получали лечение РГТ после их индивидуальной чувствительности к ГКС препаратами.

1 группу, III степень БА составило 9, а IV степень 8 больных. Из этих 6 пациентов были мужчинами и 11 – женщинами. По возрасту от 30 до 40 лет составила 6 больной, 40-50 лет 7 и от 50 и старше 4 больных. Продолжительность заболевания до 1 года составляло 1 больной, до 5 лет 3, до 10 лет 4, до 15 лет 2 и 20 и более лет 7 больной.

Из пациентов 2-й группы 18 больные были с БА III степени и 12 были с IV степени БА. 14 из них были мужчинами и 16 женщинами. Из них 9 больных в возрасте от 20 до 30 лет, 8 – от 30 до 40 лет, 3 от 40 до 50 лет и 10 - пациенты старше 50 лет Продолжительность заболевания до 1 года составило 5 больные, до 5 лет 4, до 10 лет 6, до 15 лет 5 и 20 и более лет -10 больных.

Определение чувствительности к ГКС проводили *in vitro*. У пациента забирают 4 мл венозной крови независимо от приема пищи в стерильную гепаринизированную центрифужную пробирку. После центрифугования в течение 10 мин при 1500 об/мин выделяют лимфоциты по методу Воум на 76% фиколле и подсчитывают количество лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом при увеличении 250 (ок.5, об.50). Затем в отдельные пробирки добавляют при помощи мерной пипетки по 500 мкл взвеси лимфоцитов и добавляют, в каждую пробирку, с использованием отдельных мерных пипеток, по 100 мкл растворов бетаметазона, дексаметазона, триамцинолона (кеналога) и метилпреднизлона (соллю-медрола, урбазона), преднизолон, гидрокортизон. С учетом биоэквивалентности глюкокортикоидов, стандартные ампулированные растворы глюкокортикоидов разводят: дексаметазон (1мл) разводят физиологическим раствором в количестве 26,6 мл стерильного физиологического раствора (0,9% раствор хлорида натрия), триамцинолон (кеналог), урбазон (соллю-медрол, метилпреднизолон) в 4 мл стерильного физиологического раствора, преднизолон в 5 мл, а бетаметазон в 22 мл раствора соответственно. Растворы глюкокортикоидов стабильны в

течение месяца при хранении в стерильных условиях темноты в холодильнике при температуре 8°C. Полученную смесь инкубируют в термостате при температуре 37°C в течении 1 часа, затем окрашивают трипановым синим и фиксируют, после чего проводят подсчет оставшихся лимфоцитов в камере Горяева под микроскопом. При этом, если количество лимфоцитов уменьшалось на 25% - результат оценивают как малочувствительный, 25-50% - среднечувствительный, 50-70% - чувствительный, 70-90% - высокочувствительный, свыше 90% - абсолютно чувствительный. Общее время выполнения исследования составляет примерно 1,5 часа.

Результаты исследования. Результаты исследования были следующими: абсолютная чувствительность к бетаметазону (бетаспан-депо) наблюдалась у 3 пациентов, высокая чувствительность - у 5 пациентов, средняя чувствительность - у 1 пациента, чувствительными - были 5 и низкая чувствительность - у 6 пациентов. К солу-медролу (метилпреднизолону) у 2 пациентов выявлялась абсолютная чувствительность, 7 пациентов имели высокую чувствительность, 1 пациент - среднюю чувствительность, 7 пациентов были чувствительными и 13 имели низкую чувствительность. А к дексаметазону у 11 пациентов отмечалась абсолютная чувствительность, у 5 - высокая чувствительность, у 3 - средняя чувствительность, у 6 - чувствительные и у 5 - мало чувствительными. Для преднизолона у 8 больных выявлена абсолютная чувствительность, у 4 - высокая чувствительность, у 3 - средняя чувствительность, у 7 были чувствительными и 8 больных имели малую чувствительность. У кеналога 40 (триамцинолона) 9 пациентов была выявлена абсолютная чувствительность, у 9 - высокая чувствительность, у 2 - средняя чувствительность, у 4 - чувствительность, у 6 пациентов - низкая чувствительность. Для гидрокортизона ацетата у 6 пациентов - определена абсолютная чувствительность, у 7 - высокая чувствительность, у 1 - средняя чувствительность, у 6 - чувствительность и 10 - малая чувствительность. Для небулозона у 12 больных - абсолютная чувствительность, у 2 - высокая чувствительность, у 2 - высокая чувствительность, у 1 - средняя чувствительность, - у 6 чувствительный, а у 9 больных определена низкая чувствительность (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика чувствительности к ГКС-препаратам у пациентов с БА.

Глюкокортикостероиды	Абсолютная чувствительность	Высокая чувствительность	Средняя чувствительность	Чувствительные	малая чувствительность
Бетаспан-депо(бетаметазон)	13	5	1	5	6
Солу-Медрол (Метилпреднизалон)	2	7	1	7	13
Дексаметазон	11	5	3	6	5
Преднизалон	8	4	3	7	8
Кеналог 40 (Триамцинолон)	9	9	2	4	6
Гидрокортизон ацетат	6	7	1	6	10
Небуфлюзон	12	2	1	6	9

Результаты исследования показали, что индивидуальная чувствительность к каждому ГКС в организме человека неодинакова. В нашем наблюдении наибольшая абсолютная чувствительность наблюдалась у пациентов к бетаметазону (бетастан-депо), небуфлюзону, дексаметазону и триамцинолону (кеналогу 40), высокочувствительным кеналогу 40, солу-медролу и гидрокортизона ацетату, средняя чувствительность отмечалась к дексаметазону и преднизолону, солу-медролу и гидрокартизону ацетат и низкая чувствительность наблюдалась солу-медролу, гидрокортизону ацетата, небуфлюзону и преднизолону.

Пациенты к нам обращались от 4 до 7 дней от момента начала заболевания и с первых дней дома принимали до 20 раз в день из β_2 агонисты (сальбутамол, вентолин, саламол Эко), но больные в 70-80% случаев отмечали лишь временное облегчение. Одновременно каждый день они принимали дексаметазон 4-8 мг и эуфиллин 2,4% - 10,0 мг внутривенно. Однако улучшение состояния пациентов продолжалось от 8 до 12 часов, а приступы астмы повторялись от 1 до 4 раз в день.

1 группу наших пациентов под нашим наблюдением лечили по (ТГ) методике: при III ступени заболевание S. Decsametazoni внутривенно: 1 день - 8 мг, 2 день 8 мг, 3 день 4 мг, 4 день 4 мг, 5 день 2 мг, 6 день 2 мг. В IV ступени: 1 день 12 мг, 2 день 12 мг, 3 день 8 мг, 4 день 4 мг, 5 день 4 мг, 6 день 4 мг, 7 день 2 мг. S. Euphillini 2,4 -10,0 + S. Natrii chloridis 0,9% -

100,0 внутривенно капельное, кроме того S. Natrii thyosulfatis 30% -20,0 мл + S. Natrii chloridis 0,9% -100,0 мг внутривенно капельное, S. Natrii bicarbonatis 3% -200,0 внутривенно капельное, S. Dimedroli 1% -2,0 внутримышечное, S. Nospani 2,0 внутримышечно вечером, Azmasol по 2 дозы 3 раза в день, Tab. Ketotipheni по 1 таблетку x 2 раза в день после еды; Этих препаратов пациенты принимали в стационаре в среднем от 7 до 10 дней.

По результатам на чувствительности ГКС в периферической крови, у 11 больных определена абсолютная чувствительность к дексаметазону.

Во 2-группе больных, получавшие РГТ, лимфотропно получали: Sol. Novocaini 0,25% -10,0%, S. Heparini 5000 ED, Sol. Decsametazoni (по схеме на III ступени 1 день 4 мг, 2-день 4 мг). На IV ступени заболевание с первого дня больные получали лимфотропно: S. Novocaini 0,25% -10,0%, S. Heparini 5000 ED, S. Decsametazoni (по схеме 1-день 8 мг, 2-день 4 мг, 3-день 4 мг). Кроме препаратов базисной терапии, с первых же дней в плановом порядке назначено S. Natrii thyosulfatis 30% -20,0 мл + S. Natrii chloridis 0,9% -200,0 мг, S. Dimedroli 1% -2,0 внутримышечно вечером, S. Noshpani 2,0 внутримышечно вечером, S. Sulfacomphacaini 10% 2,0 внутримышечно вечером В обеих группах использовались из В2 агонист Salamoli Eco для приема внутрь и ИГКС Beclazone Eco, Erflyusali 50/500, Seretide Accuhaler Discus, Budecton, Pefsal (таблица 2). Пациенты этой группы получали лечение в амбулаторных условиях.

Таблица 2

Ступени Дни лечение	III		IV	
	ТГ (8 больных)	РГТ (18 больных)	ТГ (8 больных)	РГТ (12 больных)
1	8 мг	4 мг	12 мг	8 мг
2	8 мг	4 мг	8 мг	4 мг
3	4 мг	—	8 мг	4 мг
4	4 мг	—	4 мг	—
5	2 мг	—	4 мг	—
6	2 мг	—	4 мг	—
7	—	—	2 мг	—
Общий расход ГКС	28 мг	8 мг		16 мг

Расходы ГКС на лечение больных БА

Соотношение дексаметазона, использованного при пациентов III ступени ТГ лечения было в 3,5 раза выше чем пациентов с категорией III ступени РГТ. А Пациентами IV ступени 1 группы в 2,62 раза больше затрачена дексаметазона чем пациентам категорией IV ступени

получавший дексаметазона по методом РЛГТ пациентами. Все пациенты в традиционной группе получали дексаметазон и другие ГКС не были рекомендованы. Следовательно, сравнивали только пациентов, получавших дексаметазон в РГТ, с пациентами, получавшими традиционный метод ГКС.

До лечения в обеих группах III степени БА показатель пикфлоуметрии составляла 30–50%, частота дыхания 25–28 раза в минута, а у IV степени показатель пикфлоуметрии составляла 25–40% и частота дыхания 28–31 раза в минута для пациентов с уровнями БА. После общего обследования пациентов в обеих группах по показанием была проведена дополнительная антибактериальная терапия.

Приступы удушья во время лечения у пациентов III степени 1-й группы с 4-го дня в, IV-го на 5-й день и во 2-й группе - на III степени БА с 2 дня, а на IV- степени с 3 го дня день прекратились, и сон улучшился. У пациентов III степени пациентов в 1-группе, кашель уменьшился на 30–40% со 2-го дня и на 70–80% к 6–7 дням. Во 2-й группе у пациентов III степени симптомы кашля уменьшались на 40–50% и с 6-го дня кашель полностью прекратился. У пациентов IV степени во 2-группе кашель уменьшился на 20–30% со 2-го дня и на 50–60% к 6–7 дням. Пациентам IV степени 2-группы снизились на 30–40% с 1-го дня и на 80–90% на 6-й день. В III степени 1-группе выделение мокроты полностью прекращалось на 6–8 дней, а во 2-группе на 5–6 дней. Этот показатель был до 70–80% у пациентов с IV степени 1-группе в 7 дней и во 2-группе в 5–6 дней на 80–90%. Показатель пикфлоуметрии поднимался на 60–80% к 8–10 дню у пациентов III степени 1-группы, а у пациентов во 2-группе этот показатель поднимался на этот уровень уже на 5–6 день лечения. У пациентов IV степени в 1-группе показатели пикфлоуметрии повышался до 60–80% к 6–7 дню лечения, а во 2-группе у пациентов с IV степенью он поднимался на 7 день лечения. При аускультации легких сухие, свистящие или свистящие смешанные хрипы в обеих легких в обеих группах отмечались до начала лечения, но в 1-группе больных это замещалось на единичные сухие или смешанные хрипы в обеих легких на 4–5 день. Во 2-группе это происходило на 2–3 дня. В зависимости от состояния пациентов, в 1-группе выписывались домой через 7–8 днейлечения, а пациенты во 2-й группе выписывались домой на 6–7 дни. В то же время пациентам обеих групп было дано указание продолжать ингаляцию саламол ЭКО и беклазон ЭКО, Эрфлюсал 50/500, Серетид, Будек тон согласно инструкции.

ВЫВОД. Таким образом, самая высокая абсолютная чувствительность к лимфоцитам в периферической крови пациентов БА была обнаружена к бетаспан-депо, небуфлузону, дексаметазону и кеналогу 40, с более низкой чувствительностью к солу-медролу, гидрокортизону ацетату, небуфлюону и преднизолону. После определения чувствительности к ГКС у пациентов с БА, у пациентов при РГТ препарат направляется прямо в очаг воспаления, и поэтому уменьшается дозировка глюкокортикостероидов при III ступень на 3,5 раза, а IV степени на 2,87

раза. В результате выздоровление пациентов ускорилось, и общая стоимость лечения также снизилась.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тащилина А.Н., Климов А. В., Денисов Е. Н. Анализ динамики заболеваемости бронхиальной астмой в Оренбургской области // Молодой ученый.-2018.-№49., -С.93-96.
2. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. 2009. -960 с.
3. Denning D.W. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis withitraconazole.// J. Allergy Clin. Immunol. -2017. -V.82., - P.160-164.
4. Lee S.J., Chinen J., Kavanaugh A. Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines and immunoglobulin's.// J. Allergy Clin. Immunol. 2010.-V.125.,-№2., -P.314-323.

РЕЗЮМЕ

BRONCHIAL ASTMA YO'LIDA GLUKOKORTIKOSTEROITLARGA BELGILANISH.

Мухторов Шерзод Мурод угли., Суяров Акрам Амиркулович., Хатамов Хайрулла Мусурмонович., Киреев Вадим Владимирович.

immunology.uz

БА билан оғриган 30 нафар беморнинг периферик қонида лимфоцитларнинг одатда тиббиёт амалиётида кўп ишлатиладиган 7 та ГКСларга нисбатан сезгирлиги аниқланди. Бунда мутлоқ сезгирлик бетаспан-депо, небуфлузон, дексаметазон ва кеналог 40 да кузатилган бўлса, паст сезгирлик эса солу–медрол, гидрокортизон ацетатга, небуфлузон ва преднизалонга нисбатан кузатилди. БА билан оғриган беморларда ГКСларга сезгирликни аниқлаб сўнгра, РГТ усулидан фойдаланилганда, анъанавийга нисбатан III поғонада 3,5, IV поғонада эса 2,62 баробар кам ГКС сарфланди. Натижада қисқа вақт ичида беморларнинг соғайишини тезлашди, шу билан бирга беморнинг касалхонада ётиш давомийлиги қисқарди ҳамда беморга кетадиган умумий сарф харажатлар миқдорини ҳам камайтиришга эришилди.

Калит сўзлар: бронхиал астма, ретростернал лимфотроп гормонотерапия, глюкокортикостероидларга сезгирлик.

SUMMARY

VALUE OF SENSITIVITY TO GLUCOCORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Mukhtorov Sherzod Murod coals., Suyarov Akram Amirkulovich., Khatamov Khayrulla Musurmonovich., Kireev Vadim Vladimirovich.

Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

immunology.uz

It was study to sensitivity of lymphocytes in peripheral blood at 30 patients with a bronchial asthma to 7 glucocorticoides, usually used in medical

practice has been studied. Absolute sensitivity was observed at betaspan-depot, nebiflusone, dexamethasone and kenalog 40, and low sensitivity was observed at solu-medrol, hydrocortisone acetate, nebiflusone, and prednisolone. After sensitivity definition to GKS by patients with BA, at patients with RGT the preparation was entered directly into the inflammation centre and consequently the dosage glucocorticoides decreased at III step on 3,5 times, and IV steps on 2,62 times. As a result recover of patients was accelerated, and the total cost of expenses on treatment has decreased.

Key words: bronchial asthma, retrosternal lymphotropic hormone therapy, glucocorticosteroidlang segirlik.

УДК: 616.155.194-084:577.164.1:616-055.2:616-053.36

ПРОФИЛАКТИКА ФОЛИЕВО – ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Нарметова Мунавар Улугбековна

Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови

munovar@mail.ru

Ключевые слова: фолиевая кислота, женщины фертильного возраста, факторы риска.

Введение. В последние годы медицинская наука по-новому взглянула на проблемы связанные с дефицитом фолиевой кислоты (ДФК) в организме женщин фертильного возраста [2,6].

Фолиевая кислота (химическое название: птероил-глутаминовая кислота) – одно из соединений, совокупно называемых фолатами. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата [5]. Известно, что в организме фолаты необходимы для роста клеток и для обезвреживания гомоцистеина. Также фолиевая кислота (ФК) играет важную роль в гемопоэзе, гематологические нарушения проявляются в развитии мегалобластной анемии, иногда лейкопении, тромбоцитопении. ФК участвует в синтезе аминокислот (серин, глицин, метионин, гистидин), и что особенно важно, метидина - компонента ДНК [6,8]. Во время беременности, когда происходит интенсивное деление клеток, роль ФК резко возрастает, она необходима для процессов кроветворения и эмбриогенеза. Известно, что нервная трубка плода закладывается уже на 18 день после зачатия, а её закрытие происходит на 4 неделе эмбриогенеза. Дефицит фолиевой кислоты (ДФК) является основной причиной развития дефектов нервной трубки, таких как: анэнцефалия, гидроцефалия, мозговая грыжа, спинномозговая грыжа, spina bifida, хондродистрофия, а также орофациальные нарушения («заячья губа», «волчья пасть» и др.) [1,4,5]. Большинство таких детей – инвалиды детства, что обуславливает социально-экономическую значимость данной проблемы. Доказано, что путем ранней профилактики ДФК у матери, а именно до наступления беременности, можно снизить риск врожденной патологии у детей на 60 - 72%. Таким образом, проблема ДФК имеет не

только медицинское, но и важное социально-экономическое значение для каждой страны.

Таким образом, не уделяется должного внимания проблемам ДФК и профилактике врожденной патологии у детей, не существует методов диагностики и профилактики ДФК и прогнозирования врожденной патологии среди новорожденных.

Цель данного исследования является разработка метода диагностики дефицита фолиевой кислоты и профилактики среди женщин фертильного возраста направленная на предупреждение врожденной патологии у новорожденных.

Материалы и методы. Исследования были проведены среди 103 девушек, впервые вступающих в брак (проходившие медосмотр перед ЗАГСом); оценена эффективность этого комплекса в ходе диспансерного наблюдения в течение 12 месяцев. Комплекс предусматривает применение анкетирования среди ЖФВ на выявление факторов риска развития ДФК, выделение группы для профилактики ДФК и группы для лечения ДФК легкой, средней, тяжелой степени, назначение базовой и сопровождающей терапии в зависимости от факторов риска. Продолжительность лечения составила от 1 до 3х месяцев в зависимости от тяжести ДФК. В ходе работы применялись методы анкетирования, определение фолиевой кислоты в сыворотке крови микробиологическим методом.

Результаты и обсуждение. Оценка эффективности лечения через 1-3 месяца показало, что уровень ФК у женщин с легкой степенью до лечения составило в среднем 7.86 ± 0.13 нг/мл, после лечения 17.82 ± 0.12 нг/мл (норма фолиевой кислоты 10 нг/мл и выше), у женщин со средней степенью анемии - 7.66 ± 0.2 нг/мл и 16.89 ± 0.11 нг/мл соответственно, у женщин с тяжелой степенью анемии - 6.34 ± 0.1 нг/мл и 14.94 ± 0.14 нг/мл. Как показали результаты, во всех группах имеются достоверное повышение уровня ФК до нормы. Диспансерное наблюдение продолжалось 12 месяцев, проводился мониторинг во время беременности и после родов. В основной группе (76 чел), где ЖФВ выполнили все наши рекомендации, ДФК был устранен у 96% пациенток. Среди них не наблюдались случаи врожденной патологии у ребенка за исключением 1 случая преждевременных родов, 1 случая обвития пуповины у новорожденного, 1 случай гестоза. В контрольной группе (27 чел), где не выполнялись рекомендации, или выполнялись частично, случаи осложнений и патология отмечена у 71% беременных и рожениц, в т.ч. выкидыш 2 случая, мертворожденность 1 случай. Среди 24 рожденных детей от матерей с ДФК имеется 1 случай врожденного порока сердца, 3 случая недоношенности, 3 случая низкого веса, 2 случая орофациальных нарушений, т.е. 37,5% детей имеют патологию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Следовательно, внедрение комплекса лечебно-профилактических мероприятий среди ЖФВ готовящихся к беременности, позволяет предотвратить патологию в периоде беременности и родов в 92% случаях, а врожденную патологию, связанную с ДФК в 100%

случаях. Результаты работы позволяют прогнозировать, что 71% женщин с ДФК, имеют риск развития патологии в периоде беременности и родов, а риск развития патологии у новорожденных составляет 37,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Н.Ш., Болтаев К.Ж., Эгамова С.К., Исматова М.Н. Комплексное изучение обмена некоторых микроэлементов у женщин фертильного возраста при анемии. // Педиатрический вестник Южного Урала. - 2015. - №2. – С. 14-16.
2. Нарметова М.У. Изучение некоторых факторов риска развития дефицита фолиевой кислоты у девочек - подростков и женщин фертильного возраста//Наука, образование, инновации г. Нефтекамск 2020 г. С.790-795.
3. Радзинский В.Е., Аветисян Р.В., Маклецова С.А. Фолаты в XXI веке вне беременности. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. - 16 с.
4. Супрун С.В., Ларина Т.Н., Наговицына Е.Б., Морозова О.Н. Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови и течение беременности у женщин Приамурья //Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - №2.-С.28-33.
5. Gromova O.A., Limanova O.A., Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Dosage of folic acid before, during and after pregnancy: dot the i's and cross the t's. // Obstetrics and gynecology. – 2014. - № 6. - P. 88-95.
6. Kassa ZY, Awraris T, Daba AK, Tenaw Z. Compliance with iron folic acid and associated factors among pregnant women through pill count in Hawassa city, South Ethiopia: a community based cross-sectional study. // Reprod Health], 2019 Feb 08; Vol. 16 (1), pp. 14.
7. Scaglione F., Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. //Xenobiotica 2014; 44: 5: 480—488.
8. Sprun S.V. Structure of folic cycle gene (MTHFR) polymorphism in indigenous and ecdemic pregnant women. // Taurid medical biological journal. – 2013. – Vol. 16. – № 2. – P. 115-118.

ТУҒИШ ЁШИДАГИ АЁЛЛАРДА ФОЛИЙ КИСЛОТАСИ ЕТИШМОВЧИЛИГИ КАМҚОНЛИГИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ.

Нарметова Мунаввар Улугбековна

Гематология ва қон қуйиши илмий-текишириши институти

munovar@mail.ru

Ушбу тадқиқотларни мақсади хомиладор бўлишга тайёргарлик кўраётган туғиш ёшидаги аёллар ўртасида даволаш ва профилактика чораларини ўрганиш эди. Ушбу комплекс 92% холларда хомиладорлик ва туғиш пайтида патологияни, 100% холларда фолий кислотаси етишмовчилиги билан боғлиқ туғма патологияни олдини олишга имкон беради. Иш натижалари фолий кислотаси етишмовчилиги бўлган аёлларнинг 71 фоизида хомиладорлик ва туғиш пайтида патология ривожланиши хавфи борлигини, янги туғилган чақалокларда патология ривожланиш хавфи 37,5 фоизни ташкил қилишини тахмин қилиш мумкин.

Калит сўзлар: фолий кислотаси, туғиш ёшидаги аёллар, хавф омиллари.

PREVENTION OF FOLIC -DEFICIENCY ANEMIA IN WOMEN OF FERTILE

Narmetova Munavar Ulugbekovna

Research Institute of Hematology and blood transfusion

The aim of this work was to study the complex of therapeutic and preventive measures among women of childbearing age who are preparing for pregnancy. This complex allows to prevent pathology during pregnancy and childbirth in 92% of cases, and congenital pathology associated with DFK in 100% of cases. The results of the work allow us to predict that 71% of women with folic acid deficiency have a risk of developing pathology during pregnancy and childbirth, and the risk of developing pathology in newborns is 37.5%.

The aim of this work was to study the complex of therapeutic and preventive measures among women of childbearing age who are preparing for pregnancy. This complex allows to prevent pathology during pregnancy and childbirth in 92% of cases, and congenital pathology associated with DFK in 100% of cases. The results of the work allow us to predict that 71% of women with folic acid deficiency have a risk of developing pathology during pregnancy and childbirth, and the risk of developing pathology in newborns is 37.5%.

Key words: folic acid, women of fertile age, risk factors.

COVID-19 НИНГ ДАВОЛАШ ИСТИҚБОЛЛАРИ

Облоқулов Абдурашид Рахимович,¹ Нарзиев Илхом Исламович,² Жалолова Вазира Замировна¹, Рахматова Мархабо Расуловна¹, Элмуродова Азиза Азаматовна¹

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти¹, Бухоро вилоят ҳокимлиги соғлиқни сақлаш бошқармаси².

a.obloqulov59@gmail.com

(Адабиётлар шарҳи)

Калит сўзлар: COVID-19, вирусга қарши препаратлар, фавипиравир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир.

Қириш. Йигирма биринчи асрда инсоният ўзига маълум бўлмаган юқумли касалликларга дуч келди. Ўлат ва тиф касалликларининг ўрнига хавfli вирусли касалликлар (Оғир ўткир респиратор синдроми, Яқин Шарқ респиратор синдроми, паранда гриппи, янги грипп) пайдо бўлди.

COVID – 19 эпидемияси (“coronavirus disease 2019”) халқаро аҳамиятга эга бўлган фавқулодда ҳолат сифатида аллақачон тарихга кирди. Бугунги кунга қадар дунёда бу касалликка чалинганлар сони 5 миллион кишидан ошди.

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларга кўра, COVID –19 бўйича 2020 йил 22 май ҳолатида дунёнинг 213 та давлатида зарарланган сони 5298207 нафар, ўлим ҳолатлари 339425 (6.4%) нафар беморда қайд қилинган бўлса, жумладан Ўзбекистон Республикасида бу кўрсаткичлар мос ҳолда 3028; 13 (0.4%) ташкил қилган.

Дунё миқёсида ўлим кўрсаткичларининг юқори бўлишининг асосий сабабларидан беморларга ташхисни кеч қўйилаётганлиги, вирусга қарши хусусий давонинг бўлмаганлиги ва ўринсиз препаратларни касалларда клиник синовдан ўтказилиши, вирус таъсирида иммун тизимнинг сусайиши туфайли ҳамроҳ касалликларнинг зўрайиши, касалликнинг ҳаёт учун хавфли асоратларни юзага келтириши кабилар бўлиши мумкин.

COVID-19 билан даволашнинг дастлабки босқичида, айнан шу касалликни даволашда қўлланиладиган дори воситалари йўқ эди. Хитойда (янги касалликни даволашни илк бор бошлаган мамлакат сифатида) касалликни даволашда назарий жиҳатдан ёрдам берадиган дорилар (вирусга қарши тасир қилишини тахмин қилиш асосида ва/ёки касаллик аломатларини енгиллаштириш асосида), шунингдек анъанавий хитой тиббиёт усуллари қўлланилган. Шифокор ва беморлар касалланганларнинг оғир аҳволи фонидида кузатув ёки рўйхатга олиш ишлари асносида ҳатоки, олиниши мумкин бўлган заиф далилларни эмас, балки мумкин бўлган таъсир ҳақидаги фаразларни қабул қилишга тайёр вазиятга тушиб қолганлар. Шундай қилиб, илмий журналларда "иложсизлик терапияси" қўлланилиши фонидида даволаш натижалари ҳақида мақолалар чоп этила бошланди. Вақт ўтиши билан мақолалар тобора кўпайиб бормоқда ва уларнинг ҳаммаси ҳам ишончли маълумот бера олмайди [1].

Ҳозирда ўнлаб турли хил кимёвий вирусга қарши препаратлар синовдан ўтказилмоқда. Турли тадқиқот гуруҳларининг материаллари асосида самарадорлик ўртача ҳисобда 30% дан нолгача ўзгаради. Бу эса яна бир бор бизда яхши вирусга қарши препаратлар йўқлиги ҳақидаги фикрни тасдиқлайди. Ваҳоланки, бу ҳали уларнинг кўплаб ва жуда жиддий ноўй таъсирлари ҳақида эслатилмаган ҳолатида. Аммо шунга қарамай, ушбу йўналиш яхши истиқболларга эга.

1. Вирус ферменти- протеазалар блокаторлари. Ҳозирда COVID-19 ни даволаш учун жуда кенг қўлланиладиган хлорохин ва унинг ҳосилалари ҳам АПФ2 тизимига таъсир қилиши мумкин. Ҳужайра ичига аллақачон кириб олган вирусни интерферон алфа, бета ва гамма ёрдамида блоклаш мумкин.

Биз биламизки, коронавирус билан зарарланган ҳужайрада ўз интерферонини ишлаб чиқаришни блоклайди. Аммо интерферон ташқи муҳитдан киритилса, унинг сигнал йўллари вирус блоклай олмаслиги мумкин ва коронавирус репликацияси тўхтатилади. Мутахассислар интерферон гаммага алоҳида умид қилишади, чунки у про-яллиғланиш цитокинларининг синтезини секинлаштиради ва нейтрофилларни фаоллаштирмайди.

Ҳужайра ичига кирган вирус, аниқроғи унинг кўпайишини махсус вирусга қарши кимёвий воситалар ёрдамида тўхтатиш мумкин.

Вирус ферменти- протеазалар блокаторлари (Лопинавир / Ритонавир ва драунавир/кобицистат ОИВ-инфекциясини даволаш учун қўлланилади). Маълум бўлишича, уларнинг коронавирусуга қарши таъсирини протон

помпа ингибиторлари (Омепразол) кучайтиради, чунки у эндосомалардаги муҳитни ишқорлаштиради [2].

2. Вирусли ферментлари- полимеразалар ингибиторлари. Вирусли ферментлари- полимеразалар ингибиторлари. Фамипиравир (Авиган) энг истиқболли РНК полимераза ингибиторидир. Препарат коронавирусуга қарши яхши таъсир кўрсатади ва кам токсиклик таъсирга эга. Япония ва Хитойда грипп ва Эбол иситмасига қарши фавипиравир қўлланилган, шунингдек у Т-705 ёки Авиган сифатида ҳам танилган. Дори воситаси коронавирусни эрта босқичларда даволашда самарали. Шунингдек, у кўплаб РНК сақловчи вирусларига қарши фаол ёрдам беради. Хитойда Фавипиравир 2020 йил феврал ойида пайдо бўлаётган Covid-19 касаллигини экспериментал даволаш учун ўрганилган ва юқори натижалар олинган [3, 4]. Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонасида даволаш тадбирлари касалликнинг кечиш оғирлиги, клиник шакли ҳамда асоратларига мос ҳолда олиб борилган. 5 нафар оғир аҳволдаги беморларда Фавипиравир (Авиган) 200 мг таблеткаси биринчи кун 1600 мг (4 таблеткадан 2 маҳал), кейинги 4 кунда 2 таблетка эрталаб ва 1 таблетка кечқурун берилган (1 кунда - 600 мг) умумий даволаш курси 20 таблетка ташкил қилган. Авиган таблеткасини буюришдан олдин беморда сатурация кислород билан 88-90%, яққол нафас етишмовчилиги кузатилган, даволашнинг 3 кунда, беморнинг клиник ва рентгенологик ўзгаришларнинг яхшиланиши кузатилган (сатурация кислородсиз 90%, кислород билан 95-97%, рентгенологик кўринишида тотал пневмониядан субтотал пневмонияга ўтган). Барча беморларга ўпканинг сунъий вентилляцияси ўтказилмасдан қониқарли аҳволда касалхонадан реабилитацияга чиқарилган. Реабилитация даврида ҳам беморлар аҳволи ёмонлашмаган [5].

Ушбу гуруҳнинг яна бир истиқболли препаратлардан Ремдесивир бўлиб, клиник синовдан муваффақиятли ўтаяпти. [6,7,8].

3. Паразитларга қарши препаратлар. Хлорохин ва унинг ҳосилалари - ҳужайрада нуклеотид синтезини ва вирус репликациясини блоклайди. Улар организмга ҳар томонлама таъсир кўрсатади.

2020 йил март ойида Int J Antimicrob Agents [9] журналида онлайн-нашр пайдо бўлди, унда 26 нафар беморни даволаш натижаларига кўра француз шифокорлар гуруҳи гидроксихлорохинни азитромицин билан биргаликда даволаш COVID-19 билан оғриган беморларда вирусли нагруканинг камайиши/йўқолишига ва уларни касалликдан тикланишларига ёрдам беради деган хулосага келишган. Кейинчалик, ўзларини яхши ҳис қилмаган 6 нафар бемор клиник синовдан чиқарилганлиги аниқланган. 3 апрел куни ушбу мақола чоп этилган журнал сайтида халқаро антимикроб терапия жамияти (ISAC) ушбу мақола кутилган стандартга жавоб бермайди деб ҳисоблайди мазмунидаги баёнотини эълон қилган [9].

Ҳозирги кунда дунёда ушбу гуруҳ дори воситаларини (хлорохин, гидроксихлорохин) COVID-19 ни даволашда қўллаш самарадорлиги

тўғрисида бирон бир далил йўқ, тадқиқотлар давом этмоқда. 2020 йил апрел ойида ўтказилган адабиётлар шарҳи бўйича гидроксихлорохин ва хлорохинни қўллаш натижасида келиб чиқадиган ўлим даражаси ёки асоратлар сонининг камайишини кўрсатувчи ишончли маълумотларни аниқламади [10,11,12]. Эҳтимол, препарат баъзи бир клиник ва/ёки демографик таснифга эга бўлган беморларнинг гуруҳига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин (қандай ижобий таъсир кўрсатиши ҳозирча аниқ эмас), бошқа хусусиятларга эга беморларда эса мутлақо фойдасиз ёки ҳатто зарарли бўлиши мумкин.

4. Махсус иммунодепрессив препаратлар. Интерлейкин-6 рецептори антагонистлари. "Цитокин бўрони" нинг ривожланишини сўндириш учун про-яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорини камайтириш жуда муҳим аҳамият касб этади. Бу муаммони тегишли цитокинларни блоклашга қодир бўлган моноклонал антителолар ёрдамида ҳал қилишга ҳаракат қилишмоқда. Хусусан, анти-С5а; анти- IL6; анти - TNFα; анти-IL1b ва бошқалар ёрдамида амалга ошириш мумкин [13].

Хитой ва Италияда COVID-19 касаллиги бўлган бир нечта оғир беморлар бўғимларнинг ревматик касалликларида қўлланадиган Тоцилизумаб (Актемра) препарати ёрдамида тўлиқ даволанган. Актемра - бу иммуносупрессант бўлиб, яллиғланишга қарши Ил-6 цитокинларни блоклаш орқали баъзи бир рецепторларнинг восита сигналларини тормозлайди [14,15, 16].

Анъанага кўра, глюкокортикостероидлар тиббиётда яллиғланиш реакцияларини блоклаш учун қўлланилади. Организмда кўп томонлама таъсирдан ташқари, улар NF-κB омилнинг фаоллигини самарали равишда тўхтатиб, цитокинларнинг оммавий синтезига сабаб бўлади. Шу сабабли, хитойлик шифокорлар томонидан COVID-19 туфайли келиб чиққан пневмонияни даволашда кортикостероидларни қўллаб, касалликнинг интенсивлигини пасайтиришга эришилган. Яллиғланишни блоклаган кортикостероидлар бир вақтнинг ўзида вирусга қарши иммун жавоб реакциясини ҳам сўндирганлиги сабабли патологик жараён чўзилишига олиб борган. Кўплаб баҳс ва мунозаралардан сўнг мутахассислар агар COVID-19 ни даволашда кортикостероидлар жуда кичик доза ва қисқа муддатларда қатъий назорат остида қўлланиши керак эканлиги ҳақида хулосага келишишди [17,18].

5. Реконвалесцентлар қон плазмасини қуйиш. Қатор вирусли инфекциялар (Қрим-Конго геморрагик иситмаси, Эбола иситмалари ва бошқалар) COVID-19 тарқалгандан сўнг, аниқ ва самарали даволаш усуллари йўқлиги сабабли шифохонада плазма донорлари – реконвалесцентлар бўлгани сабабли ўта оғир даволанишга муҳтож бўлган оғир касалларга уларнинг плазмаларини қуйиш орқали самарага эришилган.

JAMA Network журнали COVID-19 критик шаклидаги беморларда бундай даволанишнинг муваффақиятли қўлланилишининг 5 та ҳолатини тавсифлайди. Беморларнинг 5 нафаридан 36 ва 65 ёшли 2 нафари аёллар,

донор сифатида касалхонадан чиққанига 10-22 кун бўлган реконвалесцентлар хизмат қилишган. 5 нафар беморнинг 4 тасида плазма қуйгандан сўнг, тана ҳарорати 3 кун ичида нормал ҳолатга қайтган, SOFA индекси пасайган, PaO_2/FiO_2 нисбати 12 кун ичида кўтарилган (трансфузиядан олдин даражаси 172-276, 12 кундан кейин - 284-366). Барча беморлар вирусли юкламанинг пасайишини (вирус тести 12 кундан кейин салбий бўлган), қондаги ўзига хос антителолар даражасининг ошганлигини кўрсатган. 4 нафар беморда 12 кун ичида ўткир дистресс синдромининг бартараф бўлиши кузатилган ва 3 нафар беморда 2 ҳафта давомида сунъий нафас бериш тўхтатилган [19,20].

6. Фитопрепаратлар. Ухан эпидемиясини бартараф қилган хитойлик шифокорлар беморларни даволашда анъанавий хитой тиббиётидан фойдаланганлар. Хусусан, улар бир қатор табиий дорилар АПФ2 рецепторларининг хусусиятларини ўзгартириши ва шу билан организмни коронавирус хужумидан ҳимоя қилиши мумкин деб ҳисоблашади. Булар:

1. Гиспередин – биофлавоид, лимон ва апелсин пўстлоғида кўп миқдорда сақланади.
2. Никотинианамид - оксилли комплекс, соя ва дуккаклилардан олинган. (В3 витаминининг ҳосиласи бўлган никотинамид билан аралаштирмаслик керак).
3. Глицерризин - кислота, қизилмия (лакрица) илдизида мавжуд. Бу ўсимлик препаратлари кўпинча шамоллашда қўлланилади.

Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонасида ётқизилган барча беморларга даволанишнинг биринчи кундан “Белсс” фитопрепарати 1 пастилкадан кунига ҳар 2-3 соатда (уйқу ҳолати бундан мустасно), даволаш курси давомийлиги 5-7 кун тавсия этилган. Бу эса ўз навбатида беморларда касаллик кечиш оғирлигини чуқурлаштирмасликка олиб келган. Бунинг асосий сабаби унинг таркибидаги қизилмия (*Glycyrrhiza Glabra*) илдизи (глицерризин кислотаси) ҳамда Занжабил (*Zingiber Officinale*) таркибида иммун тизимни мустаҳкамлайдиган калий, фосфор, магний, темир, кальций, рух ва шу каби бошқа микро- ва макроэлементлар бўлиб ҳисобланади [21].

7. Бошқа гуруҳ препаратлари. Пастмолекуляр гепаринлар коронавирус S -оксилининг тузилишини бузиши ва уни хужайра билан бирлашиша олмайдиган қилиб қўйиши, бу препаратнинг жуда фойдали антитромботик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда, у даволаш нуқтаи назаридан жуда муҳим ҳисобланади.

Кичик томирларда тромб шаклланишига йўл қўймаслик учун ҳам улар ўта муҳим ҳисобланади. Томирларда тромб ҳосил бўлиши ушбу касаллик патогенезидаги энг хавфли омиллардан биридир. Кўпинча тўсатдан, ҳаттоки тузалган беморларда ҳам тўсатдан ўлим ҳолатлари юзага келишини шу билан боғлашади. Одатда тромб ҳосил бўлишини олдини олиш учун қўлланилади:

1. Пастмолекуляр гепарин ва унинг унумлари. Гепарин препаратлари COVID-19 ни даволашда жуда яхши истиқболга эга ва ҳозирда интенсив ўрганилмоқда.
2. Натрия гидроцитрат –кимёвий бирикмалар, қон ивишининг олдини олишда қўлланилади.

Ўпка ва бошқа аъзолардаги фибрин бирикмаларининг сўрилишини тезлаштириш учун фибринолизни фаоллаштирувчи препаратларни қўллаш тавсия этилади. Бундай препаратларга фибринолизин, стрептокиназа ёки урокиназа киради.

Қонда эриган калций ионлари нафақат яллиғланиш реакцияларини кучайтиради, балки тромблар шаклланишида ва фибрин ҳосил бўлишида фаол иштирок этади. Пневмонияда унинг миқдорини камайтириш жуда ҳам фойдали бўлар эди. Баъзи тадқиқотлар шуни кўрсатдики, фосфат эритмаларининг томир ичига юборилиши COVID-19 билан оғриган беморларда оғир ҳолатларда улар ҳаётини сақлаб қолишни сезиларли даражада оширди. Назарий жиҳатдан ҳам, бу бутунлай оқланади, чунки фосфор ионлари калций таъсирини сўндириши мумкин.

Аммо, фикримизча, асосий саъй-ҳаракатлар организмдаги "цитокин бўрони" ривожланишининг олдини олишга ва инфекция жараёни антителолар ҳосил бўлиши билан характерланадиган нормал иммун жавоб йўналиши бўйича йўналтиришга қаратилиши керак. Айнан гуморал иммунитетни стимуллайдиган ва антитело синтезини фаол равишда рағбатлантирадиган бир қатор препаратлар ва усуллар маълум. Улардан энг самаралиси холекальциферол ёки Д3 витамини. Ушбу витамин организм учун жуда муҳим бўлиб, гормон сифатида ҳам ишлатилади. Унга нисбатан рецепторлар жуда кўплаб ҳужайраларда, хусусан, макрофагларда мавжуд. Ушбу рецепторларга таъсир кўрсатиб, холекальциферол макрофагларни про-яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқаришдан анти-яллиғланиш жараёнига ўтказди, у ўз навбатида яллиғланишни сўндиради ва антитела ишлаб чиқариш механизмини кучайтиради.

Йирик когорт тадқиқотларда, Италия ва Испанияда COVID-19 сабабли келиб чиққан ўлимнинг муҳим фоизидаги одамларда Д3 витамин танқислиги билан боғлиқлиги кўрсатилган. Аммо гап нафақат танқисликда, уни қунига 1-2 минг тиббий birlik дозадаги витаминни оз миқдорда киритиш билан тўлдириш мумкин. Даволашда ушбу витамин дори воситаси сифатида фойдаланиши мумкин, аммо бунинг учун катта дозалар талаб этилади. Шу билан бирга, Д3 витаминининг жуда катта дозалари, айниқса, узок вақт давомида қўллаш организмга токсик таъсир кўрсатиши мумкинлигини ҳам ёдда тутиш керак [22,23].

Гуморал иммунитетнинг яна бир самарали стимулятори бу рух, унинг тузлари ва ҳосилаларидир. Улар ҳужайралардаги кўплаб ферментатив жараёнларни кучайтиради ва В-лимфоцитларни фаоллаштиради. Цинк препаратларини COVID-19 да қўллашнинг ижобий самараси бир қатор клиник тадқиқотларда қайд этилган. Қасалликнинг олдини олиш мақсадида қўлланилаётган биологик актив моддалар,

жумладан “Иммун-5” препарати даволаш самарасини ўрганиш мақсадга мувофиқ [24].

Антителолар ишлаб чиқаришни гаммаглобулин препаратлари билан ҳам ошириш мумкин. Оддий тоза музлатилган плазма ёки қон қуйиш ҳам антителолар ишлаб чиқаришни кучайтириши мумкин.

Кортикостероидлар, хлорохин и моноклонал антителолар - каби юқорида айтиб ўтилган цитокин блокатор препаратлари узоқ вақтдан буён ва анъанавий равишда ҳужайравий иммун реакция ингибиторлари сифатида қўлланилган. Аммо иммунитет жараёнларининг бошланишига ҳалақит бермаслик учун уларни фақат касалликнинг охириги босқичларида қўллаш тавсия этилади.

Антибиотиклар вирусларга таъсир қилмайди, аммо бошқа томондан улар инфекция жараёнини сезиларли даражада мураккаблаштирадиган шартли патоген микробларнинг ривожланишини жуда самарали сўндиради. Турли хил ҳудудларда антибиотикларнинг самарадорлиги бир биридан фарқ қилиши мумкин. Аммо ҳозирда энг катта ютуқ азалидлар, цефалоспоринлар ва синтетик пенициллинларнинг энг сўнгги авлодларини қўллаш орқали эришилмоқда. Бир қатор экспериментал изланишларда азитромицин коронавирус ривожланишини бевосита сўндириши ва кўплаб вирусга қарши дори воситаларнинг таъсирини кучайтириши таъкидланган.

Одатда антибиотик терапия микроорганизмлар фаол иштирок этадиган ўпканинг патологик жараёнлари бошланиши билан буюрилади.

Афсуски, клиник нашрларда тўғридан-тўғри бронхлар ва алвеолаларга дори-дармонларни ингаляцион усулда юбориш бўйича жуда кам маълумотлар мавжуд. Ва ушбу мақсадда ҳар қандай дорихонада мавжуд бўлган оддий нибулайзердан самарали фойдаланиш мумкин эди. Дарҳақиқат, нафас олиш йўллари касалликларини даволашда, оддий тузли эритмани ингаляциялаш ҳам кўпинча яхши натижа беради.

Ингаляция қилишда дориларнинг дозалари одатдагидан камроқ бўлиши ва улар асосан маҳаллий даражада маҳаллий таъсир қилади. Шунинг учун бундай даволаш самаралироқ ва хавфсизроқ.

ХУЛОСА. Вебинарларда ва илмий журналларда турли мамлакатлар мутахассислари COVID-19 билан оғриган беморларни олиб бориш тактикаси бўйича ўзларининг тажрибалари ва маслаҳатларини тақдим этиб боришлари керак.

COVID-19 билан касалланган ва шубҳаланган беморларга тиббий ёрдам кўрсатишда клиник ва лабаратор кўрсаткичлар динамикаси мониторинги, ўз вақтида дори воситаларни танлаш ва терапияни ўз вақтида коррекциялаш муҳим аҳамият касб этади.

2020 йил май ойида COVID-19 ни даволаш бўйича ягона халқаро қоидалар ва принциплар ҳали ҳам мавжуд эмас. Даволашнинг асосий принциплари - индивидуал терапия, яъни бу COVID-19 ва унинг асоратлари (ЎРДС, иккиламчи бактериал пневмония, тромботик асоратлар, полиорган етишмовчилиги, цитокин бўрони), шунингдек, ёндош патология

(диабет, юрак ишемик касаллиги, артериал гипертония, ўпканинг хроник обструктив касаллиги ва бошқалар) ни коррекциялашга қаратилган.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Loeb M, Alhazzani W, Mertz D, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: Medycyna Praktyczna. <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.П.18.1.12>. Accessed May 24, 2020.
2. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6 [published Online First: 2020/01/12].
3. Chang Chen, Yi Zhang, Jianying Huang et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial medRxiv. April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
4. Kapil Khambholja Deepak Asudani. Potential repurposing of Favipiravir in COVID-19 outbreak based on current evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 18 March 2020
5. Облокулов А.Р., Мусаева Д.М., Элмурадова А.А. Клинико-эпидемиологические характеристики новой коронавирусной инфекции (COVID-19). // *Новый День в Медицине*. 2020. №2 (30/2) С.110-115.
6. Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020:104786. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104786 [published Online First: 2020/04/07].
7. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar; 30 (3):269-271.
9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
10. Piszczatoski CR1, Powell Emergency Approval of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19. *Ann Pharmacother*. 2020 May 9:1060028020925558. doi: 10.1177/1060028020925558.
11. Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa 237. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
12. Омеляновский В.В., Антонов А.А., Безденежных Т.П., Хачатрян Г.Р. Систематический обзор актуальных научных сведений о применении лекарственных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции

- COVID-19. Медицинские технологии. Оценка и выбор.2020; (1): 8–18. DOI: 10.31556/2219-0678.2020.39.1.008-018.
13. John B. Moore, Carl H. June. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 01 May 2020: Vol. 368, Issue 6490, pp. 473-474. DOI: 10.1126/science.abb8925
14. Fu B., Xu X., Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164.
15. Ruggero Capra, Nicola De Rossi, Flavia Mattioli et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 May 13. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
16. Ortiz-Martinez Y. Tocilizumab: a new opportunity in the possible therapeutic arsenal against COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020
17. Lianhan Shang, Jianping Zhao, Yi Hu, Ronghui Du, Bin Cao. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia (англ.) // *The Lancet.* – Elsevier, 2020. –11 February (vol. 0, iss. 0). – ISSN 1474-547X 0140-6736, 1474-547X. – doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
18. Clark D Russell, Jonathan E Millar, J Kenneth Baillie. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury: [англ.] // *The Lancet.* –Elsevier, 2020. – February.
19. Shen C, Wang Z, Zhao F et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783 <https://jamanetwork.com/>
20. Chenguang Shen, Zhaoqin Wang, Fang Zhao et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783 March 27, 2020
21. Облоқулов А.Р., Нарзиев И.И., Ниёзов Ғ.Э. ва бошқ. “Коронавирусли инфекциялар” (Услужий тавсиянома) Бухоро, 2020 й. 36 бет.
22. Loeb, M. Dang, A.D. Thiem, V.D. et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. *Influenza Other Respir. Viruses* 2019, 13, 176–183.
23. William B. Grant, Henry Lahore, Sharon L. McDonnell et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths *Nutrients* 2020, 12(4), 988; <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
24. Ашуров А.А., Мустафаев Х.М., Қурбонов Б.Ж. ва бошқ. Коронавирус инфекцияси профилактикаси, беморларнинг яқинлари ва мулоқотдагилари ўртасида олиб бориладиган тадбирлар (Услужий тавсиянома) Тошкент, 2020 й. 21 бет.

РЕЗЮМЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

**Облокулов Абдурашид Рахимович¹, Нарзиев Илхом Исламович²,
Жалолова Вазира Замировна¹, Рахматова Мархабо Расуловна¹,
Элмуродова Азиза Азаматовна¹**

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино¹, Управление здравоохранения Бухарского областного хокимията².

a.obloqulov59@gmail.com

(Обзор литературы)

Пандемия COVID-19 (“coronavirus disease 2019”) уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 22 мая 2020 года число случаев COVID-19 в 52 странах составило 5298207, смертельных исходов - 339425 (6,4%), в том числе в Республике Узбекистан - 3028; 13 (0,4%).

Основными причинами высокой смертности во всем мире могут быть поздняя диагностика, отсутствие специфического противовирусного лечения и клинические испытания неподходящих лекарств, обострение сопутствующих заболеваний из-за ослабления иммунной системы под влиянием вируса, опасные для жизни осложнения заболевания.

В нашей статье лечение заболевания упоминается на основании опубликованных научных источников.

Ключевые слова: COVID-19, противовирусные препараты, фавипиравир, ремдесивир, хлорохин, тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир.

SUMMARY

PROSPECTS OF TREATMENT COVID-19

**Oblokulov Abdurashid Rakhimovich¹, Narziev Ilkhom Islamovich²,
Jalolova Vazira Zamirovna¹, Rakhmatova Markhabo Rasulovna¹,
Elmurodova Aziza Azamatovna¹**

*Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino¹,
Bukhara Regional Khokimiyat Health Department².*

a.obloqulov59@gmail.com

(Literature review)

The COVID-19 pandemic (“coronavirus disease 2019”) has already gone down in history as an emergency of international importance. According to the World Health Organization, as of May 22, 2020, the number of cases of COVID-19 in 52 countries was 5298207, deaths were 339425 (6.4%), including in the Republic of Uzbekistan - 3028; 13 (0.4%).

The main reasons for the high mortality rates worldwide may be late diagnosis, lack of specific antiviral treatment and clinical trials of inappropriate drugs, exacerbation of concomitant diseases due to weakening of the immune

system under the influence of the virus, life-threatening complications of the disease.

In our article, the treatment of the disease is mentioned on the basis of published scientific sources.

Key words: COVID-19, antiviral drugs, favipiravir, remdesivir, chloroxine, tocilizumab, lopinavir/ritonavir.

УДК 664.8.014.019

ВИНО ИШЛАБ ЧИҚАРИШ ҚОЛДИҚЛАРИДАН БИОЛОГИК ФАОЛ БИРИКМАЛАРНИ ОЛИШ ВА УЛАРНИНГ МИКРОБЛАРГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИ

**Рахимова Зулфия Абдунабиевна, Агзамова Шахноза Юсупжоновна,
Акрамходжаева Нилуфар, Бобаев Исомиддин Давронович, Элова
Нилуфар Арашовна, Хужамшукуров Нортожи Абдухолиқович**

Тошкент кимё технология институт

bobaev-isom@mail.ru

Калит сўзлар: Экстракция, қолдиқ маҳсулотлар, биологик фаол бирикмалар, флавиноидлар, фенол аралашмалар, антоцианлар, танинлар, микробларга қарши.

Кириш. Ҳозирги кунда виночилик саноатининг долзарб вазифаларидан бири маҳсулотлар ишлаб чиқариш жараёнида ҳосил бўладиган қолдиқ маҳсулотларнинг фойдали таркибий қисмларини комплекс қайта ишлаш технологиясини яратиш. Озиқ-овқат ва озуқа саноатида, тиббиётда, шунингдек экологик муаммоларни ҳал қилишда жуда истиқболли йўналишларни белгилаб олишдан иборат.

Республикамизнинг бир қатор вино ишлаб чиқариш корхоналарда узумни сиқиш ва технологик тизмалардан этил спирти ишлаб чиқариш ташкил этилди, лекин бунда қолдиқ маҳсулотларида ачитқи билан ачитилган шакарларнинг нисбатан юқори миқдори сақланиб қолди. Ювишдан кейин қолган қолдиқ маҳсулотлар ўғит сифатида далаларга ёки уй ҳайвонларни озуқа-еми каби қўлланилмоқда.

Ушбу қолдиқ маҳсулот таркибида фенол ҳосилалари, катехин, флавиноид ва антоцианлардан иборат [1]. Қолдиқ узум уруғлари таркибида фенолик бирикмаларнинг 60% гача ҳамда уларнинг энг қимматли мономер ва олигомер шакллари бўлади [2]. Маълумки, фенолик бирикмалар ва Р-витамин тиббиётда қон томир деворларни мустаҳкамлайди, шунингдек организмга алкол бузувчи таъсирини камайтиради [3].

Виноси сиқиб олинган узум қолдиқ маҳсулот пўстлоғи таркибидан озиқ-овқат саноатида ишлатиладиган ранг берувчи воситалар ва шу билан бирга унинг таркибида ратеротрол спирти мавжуд бўлиб, у юрак-қон томир касалликларининг олдини олишда муҳим аҳамиятга эга [1], қон томирлари тикилиб қолишининг олдини олади, холестерин оксидланиши ва зарарли ўсмалар пайдо бўлишига йўл қўймайди [4]. Узум пўстидан юқори биологик фаолликга эга бўлган Р витамин ва бошқа фенол

бирикмаларни олиш учун узум пўсти муҳим аҳамиятли соҳоларда хомашё сифатида қайта ишлаш мумкин.

Узум пўстида таркибидаги пектинларни умумий миқдори куруқ массага нисбатан 3 дан 7% гача бўлади [5]. Вино олиш жараёнида узум сиқилгандан кейин уруғнинг 25 фоизи ўртача массани ташкил этади, таркибида ёғи куруқ массага нисбатан 22% гача ёғ бўлади, агар нисбий намлиги 6,5 дан 20% гача бўлса [6, 7].

Тадқиқ қилинаётган объект учун кимёвий таркиби аниқланди (фенолнинг умумий миқдори 7,81 мг/100 г, флавиноидлар 7,02 мг / 100 г, антоцианлар 569,0 г/100 г, танинлар 83,01 мг /100 г.

Тадқиқотнинг мақсади. Республикамизда етарли миқдорда узум етиштириш ва уни виночилик саноатида кўп ишлатилиши эътиборга олиб, унинг қолдиқ маҳсулотларини қайта ишлаб биологик фаол бирикмалар олишга қаратилган. Вино ишлаб чиқаришда саноатини қолдиқ маҳсулотларидан биологик фаол бирикмалар: феноллар, флавиноидлар, антоцианлар, танинлар ва шунга ўхшаш фаол бирикмалар йиғмасини ажратиш олиш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда биологик фаоллигини ўрганиш тадқиқотнинг асосий мақсади ҳисобланади.

Тадқиқот материал ва усуллари. Тадқиқот материали сифатида вино ишлаб чиқариш корхонасидан олиб келинган қолдиқ маҳсулотидан 150 г олиниб, қуритгичда қуритилгандан кейинги соф оғирлиги 130 г масса 96 % ли этил спиртида экстракция қилинди. Этанолли экстракция филтрланиб, роторли қурутгичда вакуум остида экстракт қуритилди. Куруқ экстрактга 100 мл сув аралаштирилиб хлороформ ва этилацетат билан экстракция қилиниб фракцияларга ажратилди, фракциялар роторли қурутгичда эритувчилар ҳайдаб қуритилди. Сувли қисми ҳам шу усулда қуритилиб, юпқа қатламли хроматография ёрдамида силикагелли пластинкада назорат қилиб борилди. Ажратиш олинган фракциялар таркибий олинган маълум намуналар ва адабиётлардан олинган маълумотлар билан таҳлил қилинганда қуйидаги биологик фаол бирикмалар борлиги аниқланди 1-Жадвал.

1-Жадвал.

Вино ишлаб чиқариш корхона қолдиқ маҳсулотидан турли экстрагентлар ёрдамида олинган экстракти таркибидаги биологик фаол бирикмалар (БФБ) кимёвий таркиби

Экстракцион эритувчи	Кўрсаткичлар (куруқ хомашёга нисбатан, мг/100 г)			
	Фенолли бирикмалар	Флавиноидлар	Антоцинлар	Танинлар
96% этанол	7,81±0,24	7,02±1,20	102,4±1,90	41,40±0,2
Хлороформ	0,80±0,03	-	-	-
Этилацетат	2,32±0,03	5,80±0,14	569,0±3,24	11,50±1,7
Сув	5,72±0,18	2,29±0,04	227,3±2,4	83,01±0,6

Ушбу 1-жадвалдаги натижаларни таҳлил қилинганда, қолдиқ маҳсулотни экстрагенти сифатида олиш мумкин бўлган эритувчи, 96 % ли этил спирти, этилацетат ва сув эканлиги аниқланди, жумладан мг/100 г нисбатан - фенолли бирикмалар 7.81 (этанолда), флавиноидлар 7.02 (этанолда), антоцинлар 569.0 (этилацетатда), танинлар 83.01 (сувда) унумда бўлиши аниқланган.

Вино саноатида қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғини 96 % ли этанолдаги экстрактининг сув билан ювилиб колонкадан ўтказилган қисми (1), узум пўстлоғидан олинган 96 % ли этанолдаги экстракти (2).

Микробларга қарши фаоллиги. Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғини 96 % ли этанолдаги экстрактининг сув билан ювилиб колонкадан ўтказилган қисми (1), узум пўстлоғидан олинган 96 % ли этанолдаги экстрактининг(2) микробларга қарши фаоллиги аниқланди.

Ушбу бирикмалардан 30 мг/мл концентрацияли сувли ва спиртли эритмалар тайёрланди ва агар-агарда диффузияланиш усули ёрдамида уларнинг микробларга қарши фаоллиги ўрганилди [8]. Намуналарни микробларга қарши фаоллигини аниқлаш учун фойдаланилган шартли патоген ва патоген: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes* микроорганизмларининг типик штамлари ЎзР ФА микробиология институти коллекциясидан олинган. Намуналарнинг микробларга қарши фаоллигини аниқлашда гўшт пептонли агар муҳитида ўстирилган бир суткалик шартли патоген ва патоген тест-микроорганизмлардан физиологик эритмада Макфарланд лойқалик стандарти бўйича 0,5 бирликка мос келувчи суспензия тайёрланди. Ушбу бактериал суспензия пахтали таёкча ёрдамида гўшт пептонли агар муҳити юзасига бир текисда суриб чиқилди. Петри косачалардаги агар қатламида диаметри 6,0 мм бўлган стериль металл тешгич ёрдамида тешиklar ҳосил қилинди ва ушбу тешиklarга 100 мкл бирикмаларнинг сувли ва спиртли эритмалари солиб чиқилди. Бирикмаларнинг микробларга қарши фаоллигини солиштириш учун назорат сифатида 96 % ли спирт ва 30 мкг цефазолин антибиотиғи шимдирилган қоғоз дискдан (HiMedia, Ҳиндистон) фойдаланилди. Намуналар агар қатламига яхши диффузияланиши учун экилган Петри косачалар 2 соат мобайнида совутгичда +4°C ҳароратда ушлаб турилди. Сўнгра микроорганизмлар термостатда 37°C ҳароратда ўстирилди ва 24 соатдан сўнг моддалар томизилган чуқурчалар атрофидаги микроорганизмлар ўсмаган зоналарнинг диаметри чизгич ёрдамида ўлчаниб, моддаларнинг антимикроб фаоллиги бор ёки йўқлиги ҳақида хулоса қилинди.

Олинган натижалар таҳлили. Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғининг 96 % ли этанолдаги экстрактининг сув билан ювилиб колонкадан ўтказилган қисми (1), узум пўстлоғидан олинган 96 % ли этанолдаги экстрактининг(2) микробларга қарши фаоллиги 2-жадвалда келтирилган 2-жадвал.

2-жадвал.

**Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғи (1)
ва узум пўстлоғи (2) экстрактларининг антимикроб фаоллиги**

№	Олинган бирима намуналари 30 мг/мл	Ўсишни тўхтатиш зонаси диаметри, мм							
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Candida</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
1	Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғи экстракти	0	15,3± 1,3	14,5±0, 9	14,0 ±06	0	0	20,7±0, 4	0
2	Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган узум пўстлоғи экстракти	0	14,1± 0,3	0	0	0	0	12,1±0, 12	0
3	96°-ли этил спирти	0	0	0	0	0	0	0	0
4	цефазолин	17,2±0, 1	17,6± 1,2	0	0	0	0	17,2±0, 6	0

Эслатма: б.с. – бактеристатик таъсир

Экстрактнинг микробларга қарши фаоллиги қуйидаги шартли рақамлар билан белгаланган.

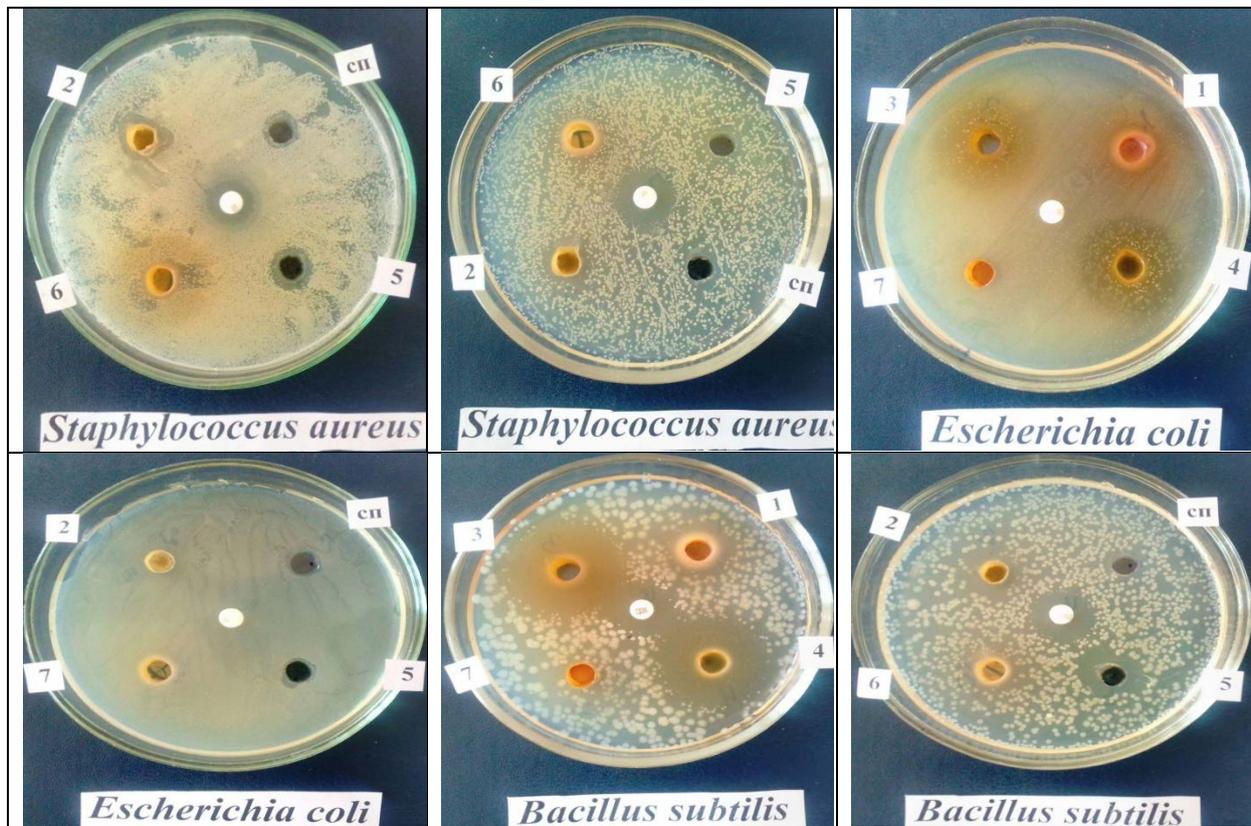
Рақамлар моддаларнинг 2-жадвалдаги кетма-кетлигига мос равишда.

1. Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғи экстракти.

2. Вино саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган узум пўстлоғи экстракти.

3. сп. – 96°-ли этил спирти.

4. цефазолин.



1-Расм. Ўрганилган экстрактларнинг шартли патоген ва патоген микроорганизмларга қарши фаоллиги.

Виночилик саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғининг 96 % ли этанолдаги экстрактининг сув билан ювилиб колонкадан ўтказилган қисми (1), узум пўстлоғидан олинган 96 % ли этанолдаги экстрактининг(2) микробларга қарши таъсири *Staphylococcus aureus* ($15,3 \pm 1,3$ мм), *Proteus mirabilis* ($14,5 \pm 0,9$ мм), *Escherichia coli* ($14,0 \pm 0,6$ мм) ва спорали микроорганизм *Bacillus subtilis* ($20,7 \pm 0,4$ мм) микроорганизмларида сезувчанлик қайд этилди.

ХУЛОСА

1. Виночилик саноатида олинган қолдиқ маҳсулотни экстрагенти сифатида эритувчи, 96 % ли этил спирти, этилацетат ва сув фракциялар олинди ва уларнинг умумий массаси мг/100 г нисбатда - фенолли бирикмалар 7.81 (этанолда), флавиноидлар 7.02 (этанолда), антоцинлар 569.0 (этилацетатда), танинлар 83.01 (сувда) унумда бўлиши аниқланди.

2. Виночилик саноати қолдиқ маҳсулотидан ажратиб олинган уруғининг 96 % ли этанолдаги экстрактининг сув билан ювилиб колонкадан ўтказилган қисми ва узум пўстлоғидан олинган 96 % ли этанолдаги экстрактининг микробларга қарши таъсири *Staphylococcus aureus* ($15,3 \pm 1,3$ мм), *Proteus mirabilis* ($14,5 \pm 0,9$ мм), *Escherichia coli* ($14,0 \pm 0,6$ мм) ва спорали микроорганизм *Bacillus subtilis* ($20,7 \pm 0,4$ мм) микроорганизмларида сезувчанлик қайд этилди.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Стуруа З.Ш., Мехузла Н.А. Фенольный состав винограда и продуктов его переработки / Виноград и вино России. - 1997. -№3.-С. 26-29.
2. Экстракция фенольных соединений из виноградных семян / Панасюк А.Л., Жирова В.В., Михайлов И.О. и др. // Виноделие и виноградарство. - 2003. - № 1. - С. 36-37.
3. Сефиханов М.С. Экстрагирование масла из семян винограда разных сортов / Виноделие и виноградарство. - 2005. - № 3. -С. 30.
4. Холмгрин Е., Литвак В. Компоненты вина и здоровье / Виноград и вино России. - 2000. - № 2. - С. 41-43.
5. Влащик Л.Г. Виноградный пектиновый экстракт для напитков / Виноделие и виноградарство. - 2002. № 4. - С. 20-21.
6. Grun A., Halden W. Analyse der fette und Wachse. Springer Verlag, Berlin, 1929. -S. 119-120.
7. Rutino M.S.M., Fernandas F.A.N., Alves R.E., de Bnto E.S. *Food Chem.*, 2009, vol. 114, no. 4, pp. 693-695.
8. Егоров Н.С. Руководство к практическим занятиям по микробиологии. - Москва: Издательство Московского Университета, 1983. - 220 с.

РЕЗЮМЕ

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА ВИНА И ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Рахимова Зульфия Абдунабиевна, Агзамова Шахноза Юсупжоновна, Акрамходжаева Нилуфар, Бобаев Исомиддин Давронович, Елова Нилуфар Арашовна, Худжамшукуров Нортой Абдухоликович

Ташкентский институт химических технологий

bobaev-isom@mail.ru

Виноградные выжимки является вторичным сырьем виноделия пищевой промышленности с использованием органических растворителей выделения его биологически активных соединений, состав которых был проанализирован, состоящий из флавиноидов, фенольных соединений, антоцианов и дубильных веществ, изучалась его антимикробная активность штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*.

Ключевые слова. Экстракция, отходные продукты, биологически активные соединения, флавиноиды, фенольные соединения, антоцианы, танины, противомикробная активность.

SUMMARY
OBTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FROM
WINE PRODUCTION WASTES AND THEIR ANTIMICROBIAL
ACTIVITY

Rakhimova Zulfiya Abdunabievna, Agzamova Shakhnoza
Yusupzhonovna, Akramkhodzhaeva Nilufar, Bobaev Isomiddin
Davronovich, Elova Nilufar Arashovna, Khudzhamshukurov Nortoi
Abdukholikovich

Tashkent Institute of Chemical Technology

bobaev-isom@mail.ru

Grape squeezes is a secondary raw material for wine making in the food industry using organic solvents to isolate its biologically active compounds, the composition of which was analyzed, consisting of flavinoids, phenolic compounds, anthocyanins, tannins, studied its antimicrobial activity of strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*.

Key words. Extraction, waste products, biologically active compounds, flavinoids, phenolic compounds, anthocyanins, tannins, antimicrobial activity.

УДК 579.017.7

БАКТЕРИОЦИНЫ КЛАССА II: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Сохибназарова Хонсулув Абдувохидовна¹., Якубов Искандар
Тохиорович³., Якубов МиракбарДамирович¹., Миралимова Шахло
Мирджамаловна¹.

Институт микробиологии АН РУз., Центр передовых технологий
Министерства инновационного развития Республики Узбекистан.,
Национальный Университет Узбекистана.

xonsuluv91as@gmail.com

Ключевые слова: бактериоцин, антимикробная активность, молочнокислые бактерии, *Listeria monocytogenes*.

Актуальность. Бактериоцины – антимикробные пептиды, секретируемые как грам-положительными так и грам-отрицательными бактериями, проявляют антибактериальную активность как против близкородственных, так и против других видов бактерий (1). Бактериоцины отличаются от антибиотиков тем, что: 1) антибиотики синтезируются при участии ферментов, в то время как бактериоцины представляют собой рибосомально синтезированные пептиды; 2) бактериоцины нацелены на узкий спектр бактерий, тогда как антибиотики активны против широкого спектра бактерий; 3) рабочие концентрации бактериоцинов обычно гораздо ниже чем у антибиотиков (2).

В связи с общепризнанной безопасностью молочнокислых бактерий (GRAS), их бактериоцины играют важную роль в пищевой промышленности, независимо от того, используются ли они как стартовая культура, совместные культуры или биозащитные культуры (3).

В данном обзоре обобщены последние достижения в изучении бактериоцинов класса II.

Классы бактериоцинов. В 1993 году Klaenhammer T.R. (4) классифицировал и всесторонне описал четыре класса бактериоцинов.

Согласно данной классификации, бактериоцины класса I представляют собой посттрансляционно модифицированные пептиды, содержащие остатки необычных лантионинов и метиллантонинов и называются лантибиотиками

Бактериоцины класса II состоят из небольших пептидов, которые не содержат модифицированных остатков. Cotter (5) предложил разделить бактериоцины класса II на несколько подклассов: класс IIa (пептидоподобные бактериоцины), класс IIb (двухпептидные бактериоцины) и класс IIc (циклические бактериоцины).

Третий класс бактериоцинов составляют термолабильные пептиды с большой молекулярной массой (>25 кДа), .

К четвертому классу относятся бактериоцины, которые образуют комплекс с другими химическими фрагментами (углеводами и липидами).

Наиболее изученными и интересными являются бактериоцины класса IIa. Они обычно имеют в своем составе от 37 до 48 аминокислот и характеризуются несколькими отличительными признаками. Несмотря на то, что они не обладают антимикробной активностью широкого спектра действия по сравнению с другими антибиотиками, они являются особенно сильными ингибиторами видов *Listeria*, проявляя активность при наномолярных концентрациях [5,28]. Они термостабильны и не модифицированы посттрансляционно, за исключением протеолитического удаления лидерного пептида и образования консервативного N-концевого дисульфидного мостика (хотя некоторые члены содержат дополнительный C-концевой дисульфидный мост). N-концевая область пептидов содержит характерную аминокислотную последовательность YGNGV, хотя варианты с альтернативной последовательностью YGNGL также отнесены к классу IIa [6].

Большая часть исследований бактерий класса IIa была сосредоточена на их применении для сохранения продуктов питания. В настоящее время растет число исследований, изучающих перспективы использования этих бактериоцинов в качестве терапевтических агентов *in vivo*.

Бактериоцины класса IIa активны против нескольких важных патогенов человека. Возможно, наиболее перспективной является их активность против пищевого возбудителя *Listeria monocytogenes* - самого смертоносного бактериального источника пищевого отравления [7]. До 30% пищевых инфекций *L. monocytogenes* у лиц с высоким риском являются смертельными. Другие бактериальные пищевые возбудители, ингибируемые некоторыми бактериоцинами класса IIa, включают *Bacillus cereus*, *Clostridium botulinum* и *C. perfringens* [8], ванкомицин-резистентные энтерококки, *Staphylococcus aureus* [8] и *Aeromonas hydrophila* [9].

Бактериоцины этого класса также проявляют другие потенциальные терапевтические свойства в качестве противоопухолевых [10,11] и противовирусных [12,29] агентов.

Очистка бактериоцинов класса II. В пищевой промышленности бактериоцины широко используются в качестве биоконсерванта в трех различных формах (живые клетки, сырые и очищенные формы) для предотвращения порчи пищи и роста патогенных бактерий, таких как *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* и *Aeromonas hydrophila* [13].

Ферментационная среда для приготовления бактериоцина, такая как MRS [3], содержит нежелательные примеси для конечного применения в продуктах питания; поэтому их следует удалять вместе с другими примесями клеток.

Обычные способы очистки бактериоцина включают осаждение сульфатом аммония, осаждение на основе растворителя и хроматографические методы, такие как ионный обмен, гидрофобное взаимодействие, гель-фильтрация и жидкостная хроматография высокого давления с обращенной фазой. Эти методы состоят из многоступенчатых операций, которые являются дорогостоящими, трудоемкими, с низким выходом и поэтому неэффективны для требований промышленного масштаба. Кроме того, низкие уровни возвращения традиционных методов приводят к значительной потере целевого продукта [14].

Другие методы для концентрирования бактериоцина включают осаждение этанолом, лиофилизация, ультрафильтрация, а также адсорбция-десорбция с использованием Amberlite® смолы XAD-16.

Разработан метод экстракции бактериоцинов, которые применяли при очистке сакацина А (бактериоцин *Lactobacillus sake*), педиоцина АСН (бактериоцин *Pediococcus acidilactici*) и других. Метод основывается на влиянии рН на адсорбцию/десорбцию бактериоцина к клетке продуцента С последующим высушиванием бактериоцинов путём лиофилизации для получения сухого препарата [15]. Этот метод может быть очень экономичным как «естественное» средство отделения бактериоцина из-за его относительно высоких выходов, а также коммерчески привлекательным в качестве приложения для биоконсервации в пище.

Хроматографические методы очистки. Для очистки бактериоцина широко применяются последовательные хроматографические методы очистки, в частности, ионообменная хроматография, гидрофобная хроматография, гель-фильтрация и жидкофазная хроматография высокого давления с обращенной фазой (RP-HPLC). Обычно используется катионообменная хроматография, поскольку большая часть бактериоцинов при нейтральных рН заряжена положительно. Из-за амфифильных свойств бактериоцина гидрофобная хроматография также оказалась очень полезной для разделения высокогидрофобного бактериоцина [16]. Высокоэффективную жидкостную хроматографию в обращенных фазах

применяют в конце схемы очистки для устранения любых последних загрязнений [16].

Несмотря на успешную очистку бактериоцинов с применением этих хроматографических методов, многостадийность процедур приводит к значительной потере активности бактериоцина в процессе очистки [2].

Аффинная хроматография с использованием бактериоцин-специфических антител в качестве лигандов применяется как для обнаружения, так и для очистки бактериоцинов. Этот метод очень селективен, прост в использовании и дает высокую производительность [17]. Однако, недостатками этого метода являются использование дорогостоящих некоммерческих антитело-связанных смол, а также ограничения повторного использования колонки из-за жестких условий элюирования.

Для промышленного производства бактериоцинов необходима эффективная, недорогая и масштабируемая схема очистки с высоким уровнем воспроизведения. Обычно для очистки бактериоцинов класса Па требуются осаждение и отделение осадка при центрифугировании. При этом процессе теряется основная часть бактериоцина и попытки увеличить выход предпринимаются именно на этом этапе

Кроме того, осадки сульфата аммония часто являются источником потери материала, что дает лишь $40\% \pm 20\%$ выхода, как зарегистрировано при очистке педиоцина РА-1.

Возможным решением этих проблем является очистка бактериоцина методом ионообменной хроматографии непосредственно из культуральной среды [18]. Более поздние общие схемы очистки обычно следуют аналогичной последовательности, учитывая катионный и гидрофобный характер бактерий класса Па. На первом этапе супернатант культуры пропускают через катионообменную колонку [18-19], хотя сообщается о загрузке всей бактериальной культуры во избежание центрифугирования [18]. После этой стадии элюат дополнительно очищают с помощью хроматографии на гидрофобном сорбенте, получая более 90% чистого бактериоцина всего за два этапа [18,19] Для дальнейшей очистки образца используется высокоэффективная жидкостная хроматография. Такая схема очистки позволяет получить очищенный бактериоцин всего за несколько часов [18], причем эффективность извлечения бактериоцина составляет от 60% до 80%.

В настоящее время основное внимание ученых привлекает поиск путей для крупномасштабного производства бактериоцинов вместо их очистки, которая рекомендуется только для характеристики пептидов. Эти подходы сосредоточены на достижении улучшенных выходов за меньшее количество шагов.

Для увеличения уровня продукции и упрощения очистки бактериоцинов класса Па исследования ученых направлены на рекомбинантную экспрессию бактериоцинов.

Рекомбинантные формы бактериоцинов. Как было упомянуто выше, хотя бактериоцины могут быть очищены из культуральной жидкости штаммов-продуцентов, этот процесс отнимает много времени и является трудоемким, а выход очищенного бактериоцина часто низок [20]. Получение бактериоцина путем химического синтеза является одной из альтернатив в некоторых случаях, но сложность структуры некоторых бактериоцинов и стоимость процесса ограничивают синтез больших количеств [21].

В связи с этим, для увеличения выхода бактериоцинов были проведены исследования с использованием альтернативных клеток-хозяев, таких как *Lactococcus lactis* и других молочнокислых бактерий (МКБ) [22].

Эти штаммы, широко применяемые в пищевой промышленности, являются безопасными для получения пищевых продуктов и обеспечивают генетический и секреторный механизм для эффективного производства бактериоцинов молочнокислых бактерий.

Однако доступные штаммы, применяемые для экспрессии, являются высокоспецифичными, а результаты с точки зрения выхода все еще неутешительны на промышленном уровне, что ограничивает разнообразие и количество производимого бактериоцина [20].

Учитывая эти ограничения, *E.coli*, как наиболее часто используемый организм для производства гетерологичного белка, является привлекательным вариантом для экспрессии гетерологичного бактериоцина благодаря его быстрому росту на недорогих средах, его обширной генетической характеристике и доступности универсальных инструментов клонирования, систем экспрессии и штаммов [23,24].

Это могло бы облегчить функциональную характеристику и наладить процесс производства бактериоцинов из источников, которые трудно культивировать, в дополнение к бактериоцинам, обнаруженным при извлечении данных из секвенированных бактериальных геномов, увеличивая их потенциал для производства и коммерциализации в пищевой и фармацевтической промышленности. Однако этот подход не лишен препятствий, которые могут возникать во время экспрессии, секреции или процессинга этих пептидов в *E.coli* (25).

Выбор системы экспрессии бактериоцина является непростым. Во-первых, следует учитывать характеристики бактериоцина, такие как наличие посттрансляционных модификаций и дисульфидных связей, поскольку они могут влиять на его гетерологичную продукцию.

Как правило, для образования бактериоцинов в нативном хозяине требуется несколько генов, включая структурный ген, который кодирует препептид (или два структурных гена для двух-пептидных бактериоцинов).

Другие гены кодируют белок иммунитета, специализированный механизм секреции и во многих случаях белки, способные выполнять модификации и регуляторные последовательности. Следовательно, для обеспечения производства необходимы разные стратегии в зависимости от характеристик каждого бактериоцина.

В большинстве случаев экспрессии структурного гена или его зрелой последовательности достаточно для выработки активного бактериоцина.

Однако транспортерный ген также необходим для синтеза некоторых бактериоцинов, например, при производстве педиоцина PA-1 и бактофенцина A (26, 27).

В других случаях коэкспрессия структурного гена с генами, участвующими в посттрансляционных модификациях на одной и той же или разных плазидах, необходима для гетерологичной экспрессии лантибиотиков.

Векторы экспрессии требуют различных компонентов для выполнения своих функций, в том числе; (i) начало репликации; (ii) маркер селекции (обычно гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам); (iii) область промотора для инициации транскрипции гена; и (iv) множество уникальных сайтов рестрикционных ферментов, расположенных в полилинкерной области после промотора для облегчения клонирования (называемых сайтами множественного клонирования; MCS).

В некоторых случаях, два или более сайта множественного клонирования доступны в коммерческих плазидах (то есть векторах Duet и pRSFDuet™-1) для клонирования нескольких представляющих интерес генов без необходимости использования множества плазмид.

Кроме того, сайты множественного клонирования могут дополнительно обеспечивать слитые метки для облегчения очистки экспрессированных бактериоцинов.

Плазмиды также должны содержать один или несколько терминаторов для обеспечения эффективного завершения транскрипции и предотвращения транскрипции после интересующей кодирующей последовательности.

Что касается трансляционных особенностей, плазида должна включать сайт связывания рибосомы (RBS) с последовательностью ShineDalgarno (UAAGGAGG), расположенной в 5–13 основаниях выше по потоку от стартового кодона для взаимодействия с 3'-концом рРНК во время инициации трансляции (рассмотрено в Mergulhao et al., 2004; Terpe, 2006; Durani et al., 2012; Rosano and Ceccarelli, 2014).

Разработка гетерологичных систем экспрессии для улучшения выхода бактериоцинов может облегчить их характеристику и расширить их применение в пищевой и фармацевтической промышленности.

В настоящее время кишечная палочка является самым популярным рекомбинантным белком платформа выражения. Однако, выбирая идеальную комбинацию вектора экспрессии и штамма для продукции бактериоцина, необходимо учитывать, что такая экспрессия в кишечной палочке невозможна из-за множества переменных, которые влияют на выработку бактериоцина.

Механизм действия бактериоцинов. Бактериоцины класса Па убивают восприимчивые бактерии, образуя поры в их мембранах, что

приводит к потере протонной движущей силы и истощению АТФ [30]. Предполагается, что эти катионные бактериоцины притягиваются к бактериальным клеткам посредством электростатического взаимодействия [30]. Затем амфифильная С-концевая α -спираль встраивается в мембрану, где бактериоцин индуцирует образование гидрофильных пор. Такой механизм действия зависит от белкового комплекса манноза фосфотрансферазы, обнаруженного в мембранах восприимчивых организмов, но точная природа этого взаимодействия еще не ясна [30-31]. Структурно N-конец бактериоцинов класса II имеет тенденцию демонстрировать трехстороннюю антипараллельную структуру бета-листа, усиленную дисульфидным мостиком. С-концевая область показывает амфифильную спираль, оканчивающуюся в структуре шпильки. В водных условиях бактериоцины класса II встраиваются в определенную структуру случайным образом.

Тем не менее, условия, имитирующие мембрану, такие как мицеллы додецилфосфохолина или трифторэтанол, вызывают образование структуры. Это не является неожиданным, так как их способ действия связан с мембранной проницаемостью.

ПРИМЕНЕНИЕ. Многие бактериоцины МКБ применяются в пищевой промышленности, в основном в качестве ингибиторов роста бактериальных патогенов пищевого происхождения, таких как *Listeria monocytogens*, *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, *Clostridium difficile*, *Salmonella* и *Staphylococcus aureus* (32).

Бактериоцины имеют высокий потенциал для применения в здравоохранении: в качестве средств для борьбы с желудочно-кишечными патогенными бактериями (например, *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli* и *Salmonella*) (3), в дерматологии (33) и в качестве альтернативы антибиотикам (34; 35). Некоторые исследования показывают, что бактериоцины проявляют активность против раковых клеток (28). Есть исследования, показавшие противовирусную активность бактериоцинов. Так, опубликованы данные по противовирусной активности бактериоцинов против вируса инфлюэнзы, вируса герпеса простого, вируса иммунодефицита человека (36).

Бактериоцины имеют ряд преимуществ перед антибиотиками: спектр антимикробной активности бактериоцинов в большинстве случаев нацелена на относительно узкий диапазон бактерий, тогда как антибиотики имеют широкий спектр действия; активные концентрации бактериоцинов находятся в диапазоне от нано- до микромоль, в то время как антибиотики активны в пределах от микро- до миллимоль, бактериоцины в отличие от антибиотиков нетоксичны для эукариотической клетки; до сих пор неизвестно случаев развития устойчивости микроорганизмов к бактериоцинам, в то время как антибиотикоустойчивость в настоящее время стала одной из глобальных проблем здравоохранения. Все эти преимущества делают бактериоцины многообещающей альтернативой антибиотикам.

Однако для использования в пищевой и фармацевтической промышленности потребуются высокоочищенные препараты бактериоцина.

Таким образом, бактериоцины являются интересной группой антимикробных пептидов и в определенных случаях могут заменить или дополнить антибиотики. Наибольший интерес представляют бактериоцины, синтезируемые пробиотическими бактериями, в том числе бактериоцины класса II в связи с возможностью включения штаммов продуцентов в пищевые продукты и биологически активные добавки. Поэтому целесообразным является расширение поиска новых бактериоцин-продуцирующих молочнокислых бактерий для защиты против патогенов, а также путей их промышленного получения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pingitore V.E., Salvucci E., et.al. Different strategies for purification of antimicrobial peptides from Lactic Acid Bacteria (LAB).// *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. - 2007. – v. 4000. - pp. 557–568.
2. Parada J.L., Caron C.R., et.al. Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria : Purification Properties and use as Biopreservatives.// *Brazilian Archives of Biology and Technology*. - 2007. –v. 50. –pp. 521–542.
3. De Vuyst L. and Leroy F. Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Production Purification and Food Applications.//*Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. - 2007. –v. 13. –pp. 194–199.
4. Wang Y., Qin Y., Xie Q., et.al. Purification and characterization of plantaricin LPL-1, a novel class IIa bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* LPL-1 isolated from fermented fish.// *Frontiers in Microbiology*. - 2018. –v.9. – pp. 1-12.
5. Cintas L.M., Casaus P., Fernandez M.F., Hernandez P.E. Comparative antimicrobial activity of enterocin L50, pediocin PA-1, nisin A and lactocin S against spoilage and foodborne pathogenic bacteria.//*Food Microbiology*, 1998. -v.15, N.3, -pp.289–298.
6. Yamazaki K., Suzuki M., Kawai Y., Inoue N., Montville T. J. Purification and characterization of a novel class IIa bacteriocin, piscicocin CS526, from surimi-associated *Carnobacterium piscicola* CS526.//*Applied and Environmental Microbiology*, 2005. -v.71, N.1, -pp.554–557.
7. Ramaswamy V., Cresence V. M., Rejitha J. S. et al., *Listeria*— Review of epidemiology and pathogenesis.//*Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2007. -v.40, N.1, -pp.4–13.
8. Cintas L.M., Casaus P., Fernandez M.F., Hernandez P.E. Comparative antimicrobial activity of enterocin L50, pediocin PA-1, nisin A and lactocin S against spoilage and foodborne pathogenic bacteria.//*Food Microbiology*, 1998. -v.15, N.3, -pp.289–298.

9. Elegado F.B., Kim W.J., Kwon D.Y. Rapid purification, partial characterization, and antimicrobial spectrum of the bacteriocin, Pediocin AcM, from *Pediococcus acidilactici* M.//*International Journal of Food Microbiology*, 1997. -v.37, N.1, -pp.1–11.
10. Beaulieu L. Production, Purification et Caractérisation de la Pediocine PA-1 Naturelle et de ses Formes Recombiantes: Contribution a la Mise en Evidence d'une Nouvelle Activite Biologique, Université Laval, Québec, Canada, 2004.
11. Cornut G., Fortin C., Soulières D. Antineoplastic properties of bacteriocins revisiting potential active agents.//*American Journal of Clinical Oncology*, 2008. -v.31, N.4, -pp.399–404.
12. Todorov S.D., Wachsman M., Tomé E. Characterisation of an antiviral pediocin-like bacteriocin produced by *Enterococcus faecium*.//*Food Microbiology*, 2010. -v.27, N.7, -pp.869–879.
13. Pal A, Ramana K.V., Bawa A.S. Simplification and optimization of deMan Rogosa Sharpe (MRS) medium for enhanced production of bacteriocin by *Weissella paramesenteroides* DFR-8. *J Food Sci Technol*. 2010. -v.47, N.3, -pp.258-265.
14. Carolissen-Mackay V., Arendse G., Hastings J.W. Purification of bacteriocins of lactic acid bacteria: problems and pointers.//*International Journal of Food Microbiology*, 1997. -v.34, N.1, -pp.1–16.
15. Yang R., Ray B. Factors influencing production of bacteriocins by lactic acid bacteria.//*Food Microbiology*, 1994. -v.11, N.4, -pp.281–291.
16. Todorov S.D., Vaz-Velho M., Gibbs P. Comparison of two methods for purification of plantaricin ST31, a bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* ST31.// *Brazilian Journal of Microbiology*. 2004. -v.35, -pp.157-160.
17. Suarez A.M., Azcona J.I., Rodríguez J.M., Sanz B., Hernández P.E. One-step purification of nisin A by immunoaffinity chromatography.//*Appl Environ Microbiol*. 1997. -v.63, N 12, -pp.4990-4992.
18. Uteng M. Hauge H.H., Brondz I., Nissen-meyer J., Fimland G. Rapid two-step procedure for large-scale purification of Pediocin-like bacteriocins and other cationic antimicrobial peptides from complex culture medium.//*Applied and Environmental Microbiology*. 2002. -v.68, -pp.952–956.
19. Wen L.S., Philip K., Ajam N. Purification characterization and mode of action of plantaricin K25 produced by *Lactobacillus plantarum*.//*Food Control*. 2016. -v.60, -pp.430–439.
20. Rodriguez J.M., Martínez M.I., Horn N., Dodd H.M. Heterologous production of bacteriocins by lactic acid bacteria.//*Int. J. Food Microbiol*. 2003. -v.80, -pp.101–116.
21. Chen H., Tian F., Li S., Xie Y., Zhang H., Chen W. Cloning and heterologous expression of a bacteriocin sakacin P from *Lactobacillus sakei* in *Escherichia coli*.//*Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2012. -v.94, -pp.1061–1068.
22. Cintas L.M., Herranz C., Hernandez P. E. “Natural and heterologous production of bacteriocins,” in *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes*

- to *Applications*, eds D. Drider and S. Rebuffat (New York, NY: Springer), - 2011. - pp.115–143.
23. Rosano G.L., Ceccarelli E.A. Recombinant protein expression in *Escherichia coli*: advances and challenges.//*Front. Microbiol.* - 2014. -v.5, - p.172.
 24. Jia B., Jeon C.O. High-throughput recombinant protein expression in *Escherichia coli*: current status and future perspectives.//*Open Biol.* 2016. - v.6, -pp.160196
 25. Choi JH1, Lee SY. Secretory and extracellular production of recombinant proteins using *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* - 2004. - V.64. - N 5. - pp.625-635.
 26. Bukhtiyarova, M., Yang, R., Ray, B. Analysis of the pediocin AcH gene cluster from plasmid pSMB74 and its expression in a pediocin-negative *Pediococcus acidilactici* strain. *Appl. Environ. Microbiol.* - 1994. - v.60, - pp.3405– 3408.
 27. Beatriz Mesa-Pereira, Paula M. O’Connor, Mary C. Rea, Paul D. Cotter, Colin Hill, R. Paul Ross. Controlled functional expression of the bacteriocins pediocin PA-1 and bactoformicin A in *Escherichia coli*. *Scientific Reports Sci Rep.* - 2017. - v.7. - pp.3069.
 28. Миралимова Ш.М. Бактериоцины молочнокислых бактерий. *Инфекция, иммунитет и фармакология.* - 2016. - №. - С.100-109.
 29. Al Kassaa, I., Hober, D., Hamze, M. et al. Antiviral Potential of Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins. *Probiotics & Antimicro. Prot.* - 2014. - v.6, - pp.177–185.
 30. Abee T. Pore-forming bacteriocins of gram-positive bacteria and self-protection mechanisms of product organisms. *FEMS Microbiol.* - 1995. - v.120. - pp.1-10.
 31. Montville T.J. Winkowski K., Ludescher R.D. Models and mechanisms for bacteriocin action and application. *International Dairy Journal.* - 1995, - v.5, - pp.797-814.
 32. Bizani D, Brandelli A. Characterization of a bacteriocin produced by a newly isolated *Bacillus* sp. strain 8A. *J Appl Microbiol.* - 2002. - v.93. - pp.512-519
 33. Bowe W.P., Filip J.C., Dirienzo J.M., Volgina A., Margolos D.J. Inhibition of *Propionibacterium acnes* by bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salvarius*. *Journal of Drugs in Dermatology.* - 2006. - Jdd.5, - pp.868-870.
 34. Joerger R.D.1. Alternatives to antibiotics: bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. *Poult Sci.* - 2003. - v.82. - N 4. - pp.640-647.
 35. Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocins - a viable alternative to antibiotics? *Nat Rev Microbiol.* - 2013. - v.11. - N 2. - pp.95-105.
 36. Martín V., Maldonado A., Fernández L., Rodríguez J.M., Connor R. Inhibition of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Lactic Acid Bacteria from Human Breastmilk. *Breastfeed Med.* - 2010. - v.5. - N 4. - pp.153–158.

PE3IOME

BAXTERIOKINLARI II SINFI: YTUQARI VA FAOLLIGI

Sohibnazarova Xonsuluv Abduvohidovna., Yoqubov Iskandar ToxirovichT., Yoqubov MirakbarDamirovich ., Miralimova Shahlo Mirjamalovna.

O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasining Mikrobiologiya instituti, O'zbekiston Respublikasi Innovatsion rivojlanish vazirligining Ilg'or texnologiyalar markazi, O'zbekiston Milliy universiteti.

xonsuluv91as@gmail.com

Ila sınıf bakteriosinlari, ularning N-terminali domenlarida YGNGV saqlanadigan aminokislotalar qatoriga ega issiqqa chidamli, o'zgartirilmagan peptidlardir va ularning umuman xavfsiz (GRAS) maqomi, yuqori biologik faolligi va ularning ajoyib issiqligi barqarorlik. Ular oziq-ovqat sanoati sohasida biopreparatlar sifatida xizmat qilishi mumkin bo'lgan istiqbolli va jozibali agentlar. Ushbu maqolada, Ila bakteriyalar sinfida yuzaga keladigan yangi voqealar umumlashtirilgan bo'lib, kelajakda olib borilgan tadqiqotlarni ishlab chiqishda ishlatilishi mumkin bo'lgan ma'lumotlar bilan ta'minlashga mo'ljallangan.

Kalit so'zlar. Bakteriotsin, mikroblarga qarshi faollik, sut kislotasi bakteriyalari, *Listeria monotsitogenlari*.

SUMMARY

CLASS II BACTERIOCINS: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

Sohibnazarova Honsuluv Abduvohidovna., Yakubov Iskandar TokhiroviichT., Yakubov MirakbarDamirovich ., Miralimova Shahlo Mirjamalovna.

Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan., Center for Advanced Technologies of the Ministry of Innovative Development of the Republic of Uzbekistan., National University of Uzbekistan.

xonsuluv91as@gmail.com

Class Ila bacteriocins are heat-stable, unmodified peptides with a conserved amino acids sequence YGNGV on their N-terminal domains, and have received much attention due to their generally recognized as safe (GRAS) status, their high biological activity, and their excellent heat stability. They are promising and attractive agents that could function as biopreservatives in the food industry. This review summarizes the new developments in the area of class Ila bacteriocins and aims to provide uptodate information that can be used in designing future research.

Key words. Bacteriocin, antimicrobial activity, lactic acid bacteria, *Listeria monocytogenes*.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭКДИСТЕРОНОМ В НАТИВНОЙ И ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ СТРЕССОРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Сыров Владимир Николаевич¹, Хушбакова Зайнаб Абдурахмановна¹, Юлдашева Нигора Каримовна¹, Эгамова Феруза Рустамовна¹, Левицкая Юлия Владимировна², Юсупова Севар Муминовна¹, Гусакова Светлана Дмитриевна¹, Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович¹

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова АН РУз., Центр передовых технологий при Министерстве инновационного развития Республики Узбекистан.

zainab@icps.org.uz

Ключевые слова: Экдистерон, липосомальный экдистерон, иммобилизационный стресс, гепатобилиарная система.

Актуальность. В последние годы установлено, что сильное стрессорное воздействие на организм лежит в основе развития патологических процессов в различных органах и тканях организма [1,2]. Чрезвычайно чувствительной к такому неблагоприятному влиянию является печень, в результате чего нарушается все ее основные функции [1,3,4,5]. Ранее было показано, что природное соединение экдистерон обладает способностью повышать адаптационный потенциал организма и тем самым препятствовать, действию на него дестабилизирующих факторов внешней среды [6]. Аналогичным действием, но в еще более выраженной степени обладает липосомальный экдистерон [7]. Представлялось важным определить насколько эти субстанции способны предотвращать нарушения в гепатобилиарной системе животных при моделировании стрессорного состояния.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение экдистерона и его липосомальной формы в качестве потенциальных гепатозащитных средств при метаболически – функциональных нарушениях печени, вызванных воздействием стресса на организм животных.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 150-160 г. Общую стресс реакцию вызывали фиксацией этих животных в положении на спине сроком на 24 часа [1]. Часть крыс после этого забивали мгновенной декапитацией. О состоянии печени у них судили по активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), определяемой по методу S. Reitman и S. Frankel (1957), щелочной фосфатазы (ЩФ) - по методу O.Bessey et al. (1946) и общему содержанию белка (определяли рефрактометрически) в сыворотке крови. Непосредственно в гомогенате печени определяли содержание гликогена по S. Lo et al. (1970), малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) по методу З.Плацер и соавт. (1970), восстановленного (глутатиона –SH) по методу G.Elman (1959). У другой

части крыс через канюлю, вставленную в общий желчный проток собиралась желчь часовыми порциями (в течение 4^х часов), в которой определяли концентрацию желчных кислот (холатов) по описанию Я.И. Корбач (1961), холестерина по описанию С.М. Дроговоз (1971) и билирубина по описанию Н.П. Скакуна (1956). Крысы все время находились под барбитуровым наркозом (1% раствор, внутривенно в дозе 1 мл/100 г массы тела). Исследуемые в этих условиях в качестве потенциальных гепатопротекторных средств вещества: экдистерон, липосомальный эдкдистерон и референс препарат «Эссенциале» животным вводили внутривенно за сутки и непосредственно перед началом эксперимента. Эдкдистерон вводили в дозе 5 мг/кг, липосомальный эдкдистерон животные получали также из расчета на основное действующее вещество -5 мг/кг, эссенциале - 30 мг/кг. Липосомальную форму эдкдистерона, получали, смешивая 0,0175 г препарата с химически чистой глюкозой (0,798г) (компонент 1), соевый лецитин фармацевтической чистоты (Lipid GmbH, Германия) в количестве 0,2165 г перемешивали с 15–20 мл 96% этанола (компонент 2). Компоненты 1 и 2 объединяли при перемешивании, этанол удаляли на ротонном испарителе до получения на стенках колбы пленки липосом эдкдистерона. Соотношение компонентов в липосомальной форме препарата, масс. %, глюкоза: лецитин: эдкдистерон 77,3:21,0:1,7. По данным электронно-микроскопического исследования водной эмульсии липосом, полученные липосомы имели размер частиц 20–25 мкм. Для получения порошкообразной формы липосом пленку гидратировали 15 мл дистиллированной воды и подвергали лиофильной сушке.

Результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что длительный иммобилизационный стресс приводит к резкому нарушению метаболически – функционального состояния печени (табл.). Так у крыс, подвергнутых стрессу по сравнению с интактными животными отмечено повышение активности ферментов в сыворотке крови – АлАТ на 100,0 АсАТ на 37,9 и ЩФ на 30,1%. В ткани печени наблюдалась выраженная активация процессов перекисного окисления липидов, на что указывало увеличение содержания МДА и ДК на 72,2 и 60,0% соответственно, а также уменьшение фонда восстановленного глутатиона на 69,2%. О нарушении функций печени также свидетельствовало уменьшение содержания белка в сыворотке крови на 19,5%, снижение синтеза гликогена на 62,2%, ослабление желчсекреторных процессов. Общее количество желчи выделавшееся за 4 часа наблюдения у стрессированных крыс было на 30,7% меньше, чем у параллельно наблюдаемых интактных животных. Концентрационное содержание в желчи холатов, холестерина и билирубина было также ниже, чем у интактных животных на 32,8; 21,7 и 39,3% соответственно.

Выявленные изменения со стороны печени при воспроизведенном стрессе, как и при ее поражении многими гепатотоксинами, по-видимому, преимущественно носят цитолитический характер, о чем свидетельствует повышение активности аминотрансфераз, особенно АлАТ, что во многом определяется усилением процессов перекисного окисления липидов в мембранах гепатоцитов. В то же время, повышение активности ЩФ в сыворотке крови и наблюдающееся нарушение желчеобразования указывают на развивающийся в условиях стресса холестаза. Предварительное введение животным перед началом эксперимента субстанции экдистерона, обладающего, как показано в работе [6], выраженным антистрессорным эффектом, способствовало оптимизирующему влиянию на все рассматриваемые показатели состояния гепатобилиарной системы. В основе механизма столь благоприятного действия экдистерона безусловно играли роль такие его свойства как корригирующее влияние на внутриклеточный метаболизм, антиоксидантный, мембраностабилизирующий и другие протекторные эффекты в отношении организма животных [8]. Так, активность сывороточных ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ была ниже, чем в контроле на 38,8; 26,4 и 21,4%.

Таблица.

Влияние экдистерона, липосомального экдистерона и препарата «Эссенциале» на показатели состояния печени у крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу (M±m, n=10).

Условия эксперимента	Интактные животные	Стресс (контроль)	Стресс + экдистерон	Стресс + липосомальный экдистерон	Стресс + эссенциале
Сыворотка крови					
Общий белок, г%	7,2±0,08	5,8±0,06*	6,9±0,08* ¹	7,3±0,12 ^{1,2}	6,3±0,10* ^{1,3}
АлАТ, ммоль/л	0,98±0,04	1,96±0,18*	1,20±0,06* ¹	0,96±0,06 ^{1,2}	1,42±0,05* ^{1,3}
АсАТ, ммоль/л	1,32±0,14	1,82±0,16*	1,34±0,12 ¹	1,30±0,12 ¹	1,38±0,10 ¹
ЩФ, ммоль/л	17,6±1,2	22,9±1,6*	18,0±1,2 ¹	17,2±1,4 ¹	18,8±0,8 ¹
Печень					
Гликоген, мг%	1982±98	750±62*	1276±114* ¹	1890±102 ^{1,2}	970±76* ^{1,3}
МДА, нмоль/мг белка	0,482±0,03	0,830±0,06*	0,550±0,02 ¹	0,478±0,02 ^{1,2}	0,596±0,04* ¹
ДК, мкМ/г белка	0,120±0,005	0,192±0,008*	0,130±0,005 ¹	0,114±0,004 ^{1,2}	0,148±0,010* ¹
Глутатион- SH, мкМ /г белка	7,54±0,52	2,32±0,16*	6,30±0,28 ¹	7,42±0,30 ^{1,2}	6,20±0,18* ¹
Общее кол-во желчи за 4 ч., мг/100г	1212±36	840±28*	990±16* ¹	1220±34 ^{1,2}	940±14* ^{1,3}
Желчные кислоты, мг%	640±18	430±14*	580±12* ¹	634±14 ^{1,2}	538±12* ^{1,3}
Холестерин, мг%	9,2±0,38	7,2±0,28*	9,2±0,26 ¹	9,4±0,40 ¹	8,8±0,26 ¹
Билирубин, мг%	11,2±0,56	6,8±0,46*	9,8±0,36 ¹	11,0±0,38 ^{1,2}	8,6±0,20* ^{1,3}

Примечание. * - Достоверно по отношению к соответствующим значениям интактных животных; ¹ – достоверно к контролю; ² -достоверно между группами животных, получавших липосомальный экдистерон и экдистерон, ³ – достоверно между группами животных, получавших экдистерон и эссенциале ($p < 0,05$).

Сохранялась на достаточно высоком уровне белок – и гликогенсинтезирующая функция печени. Общее содержание белка в сыворотке крови было на 18,9%, а гликогена в печени на 70,1% больше, чем у стрессированных животных контрольной группы. У крыс, получавших перед стрессорным воздействием экдистерон, значительно в меньшей степени увеличивалось содержание МДА и ДК в гомогенате печени (возрастало только на 14,1 и 8,3%, что было ниже, чем в контроле на 33,7 и 32,3% соответственно), содержание восстановленного глутатиона возрастало по сравнению с контролем на 171,5%. Значительно меньше страдала и желчсекреторная функция печени (табл.).

Использование же экдистероидсодержащих липосом приводило к еще более выраженному позитивному результату, причем в большинстве случаев полученные данные были статистически достоверны по отношению к данным, полученным при использовании самого экдистерона и практически не отличались от соответствующих значений у интактных животных. Это относилось и к определяемым показателям, отражающим биохимическую структуру печени, и показателям, отражающим ее функциональную деятельность, особенно такую специфическую, как интенсивность секреции желчи, синтез желчных кислот и экскреция холестерина (табл.). В результате величина холато–холестеринового коэффициента, составляющая у контрольных животных 59,7 (ниже, чем у интактных на 14,2%), а у получавших только экдистерон - 63,0, то у получавших липосомальный экдистерон она возрастала до 67,4 и была всего на 3,2% ниже, чем у интактных (69,6). Это свидетельствовало о том, что липосомальный экдистерон в значительно большей степени, чем нативный экдистерон у крыс в условиях стресса поддерживает холестеринстабилизирующие свойства желчи, ведущие к повышению устойчивости в ней холестерина, а следовательно и к уменьшению возможности образования в последующем желчных камней [10]. Также в группе животных, получавших липосомальный экдистерон, отмечен и более высокий уровень секреции билирубина (табл.).

Используемый в опытах экдистерон, а особенно экдистероидсодержащие липосомы, при моделировании иммобилизационного стресса у крыс, превосходили по своему гепатозащитному действию лекарственный препарат «Эссенциале», включающий в основном эссенциальные фосфолипиды (табл.)

ВЫВОДЫ

1. Поражение печени, вызываемое стрессом, обусловленным иммобилизацией крыс в положении на спине сроком на сутки, характеризуется повреждением мембран гепатоцитов, нарушением белок- и гликогенсинтезирующей, а также желчеобразовательной ее функций, резкой активацией процессов перекисного окисления липидов, снижением фонда восстановленного глутатиона.

2. Экдистерон уменьшает негативное влияние стресса на печень крыс в результате чего в значительно меньшей степени проявляются метаболически – функциональные нарушения в гепатобилиарной системе.

3. Предварительное введение экдистерона в липосомальной форме в качестве гепатопротекторного средства в условиях стресса проявляется значительно большей эффективностью, чем предварительное введение чистого экдистерона или фосфолипидсодержащего препарата «Эссенциале».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дардымов И.В. Женьшень, элеутерококк (к механизму биологического действия). - М.: Наука, 1976. – 189 с.
2. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
3. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 208с.
4. Володин В.В., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Володина С.О. Стресс-протекторное действие экдистероидсодержащей субстанции Серпистен// Теоретическая и прикладная экология. - 2012. - №1. - С. 18 – 24.
5. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Эгамова Ф.Р. и др. Перспективы использования различных природных соединений для нормализации обменных процессов в печени при стрессе//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2011.- Т.26, №1.–С. 189 (Приложение №37).
6. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Эгамова Ф.Р., Юлдашева Н.Х. и др. Стресс-протекторные свойства фитоэкдистероидов//Эксперим. и клин. фармакол. - 2014. – Т.77, №7. - С. 35-38
7. Эгамова Ф.Р., Хидоятова Ш.К., Саидходжаева Д.М., Сагдуллаев Ш.Ш., Гусакова С.Д., Хушбактова З.А., Левицкая Ю.В., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка эффективности нативной субстанции экдистерона и его липосомальной формы в качестве средств, повышающих общую неспецифическую сопротивляемость организма//Инфекция, иммунитет и фармакология.–2020.–№2.–С. 219-224.
8. Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов. – Ташкент: «Fan va technologia», 2016. – 260 с.
9. Смирнов К.В. Пищеварение и гипоксия. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

РЕЗЮМЕ
ЭКДИСТЕРОННИНГ ТАБИЙИ ВА ЛИПОСОМАЛ ШАКЛИ ЁРДАМИДА
СТРЕССДАН ЗАРАРЛАНГАН ЖИГАРНИ ФАРМАКОЛОГИК
МУВОФИҚЛАШТИРИШ

Сыров Владимир Николаевич¹, Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна¹, Юлдашева Нигора Каримовна¹, Эгамова Феруза Рустамовна¹, Левицкая Юлия Владимировна², Юсупова Севар Муминовна¹, Гусакова Светлана Дмитриевна¹, Сагдуллаев Шамансур Шахсаидович¹

*ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси
институтини., Ўзбекистон Республикаси Инновацион ривожланиш
вазирлиги қошидаги илгор технологиялар маркази.*

zainab@icps.org.uz

Бир сутка давомида иммобилизация қилиш орқали стресс чақирилган оқ каламушларда, гепато-билиар тизимида жиддий бузилишлар юзага келди. Гапатоцитлар цитоллиз синдромининг ривожланиши ва холестаза пайдо бўлиши, оқсил ва гликоген синтезининг, шунингдек сафро ҳосил бўлиши функцияларининг бузилиши, липид пероксидланиш жараёнининг кўпайиши ва тикланган глутатион фондининг пасайиши қайд этилди. Бундай шароитда экдистерон ва айниқса унинг липосомал шакли жигарнинг метаболик ва функционал ҳолатининг барча ўрганилган кўрсаткичларига стресснинг салбий таъсирини камайтиришга ёрдам берди. Стресс шароитида липосомал экдистероннинг жигарни ҳимояловчи таъсири Эссенциал препаратига нисбатан яққол таъсирга эга бўлди.

Калит сўзлар. Экдистерон, липосомаль экдистерон, иммобилизация стресс, гепатобилиар тизим.

SUMMARY

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION BY ECDISTERONE IN THE
NATIVE AND LIPOSOMAL FORM OF STRESSED LIVER INJURIES**
**Syrov Vladimr Nikolaevich¹, Khushbaktova Zainab Abdurakhmanovna¹,
Yuldasheva Nigora Karimovna¹, Egamova Feruza Rustamovna¹,
Levitskaya Yulia Vladimirovna², Yusupova Sevar Muminovna¹, Gusakova
Svetlana Dmitrievna¹, Sagdullaev Shamansur Shakhsaidovich¹**

*Institute of the Chemistry of Plant Substances named after Acad. S.Yu.
Yunusova, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan., Center for
Advanced Technologies under the Ministry of Innovative Development of the
Republic of Uzbekistan.*

zainab@icps.org.uz

In experiments on white rats subjected to stress, their immobilization in the supine position for a day, caused serious violations in the hepatobiliary system were revealed. The development of hepatocyte cytolysis syndrome and cholestasis phenomena, impaired protein and glycogen synthesizing as well as bile formation functions, an increase in the process of lipid peroxidation, and a decrease in the restored glutathione fund are noted. Under these conditions,

ecdysterone, and especially its liposomal form, helped to reduce the negative impact of stress on all studied parameters of the metabolic and functional state of the liver. The hepatoprotective effect of the liposomal ecdysterone under stress was more pronounced than the effect of the Essential drug.

Key words. Ecdysterone, liposomal ecdysterone, immobilization stress, hepatobiliary system.

УДК. 615.322:612-002

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАСТЕРОИДА ФИЗАНГУЛИДА И ПРЕДНИЗОЛОНА В УСЛОВИЯХ АДЪЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

Сыров Владимир Николаевич., Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна.,
Исламова Жаннат Икрамовна., Махмудова Мархабо
Мухаммаджоновна., Эгамова Феруза Рустамовна., Юсупова Севар
Муминовна., Бобаев Исомиддин Давронович.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова АН РУз.

zainab@icps.org.uz

Ключевые слова: витастероид физангулид, преднизолон, адъювантный артрит, противовоспалительная активность.

Введение. В последние годы витанолиды, представляющие собой группу высокоокисленных природных стероидных лактонов, привлекают к себе большой практической интерес, среди которого особенно выделяется их способность значительно уменьшать явления острого воспалительного процесса, вызываемого различными флогогенными агентами [1,2]. Продолжая исследования в этом направлении представлялось целесообразным рассмотреть их эффект в соответствующем плане на модели довольно тяжелого адъювантного артрита, вызванного введением полного адъюванта Фрейнда в лапу крыс (субплантарно), приводящего к развитию системной патологии, во многом адекватной хроническому иммунному артриту у людей [3]. Эти исследования были проведены с витанолидом физангулидом, выделенным из растения *Physalis angulata* [4] в сравнении с синтетическим препаратом глюкокортикоидного ряда преднизолоном, широко применяемым при лечении ревматизма, ревматоидного артрита, коллагенозов [5].

Цель работы. Изучение противовоспалительных свойств физангулида в сравнении с преднизолоном на модели адъювантного артрита у крыс.

Материалы и методы исследования. Опыты проводили на беспородных белых крысах – самцах, массой 180 -200 г (по 10 животных в группе). Все животные находились в стандартных условиях содержания в виварии. Экспериментальные работы с ними проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Адъювантный артрит воспроизводили у животных с помощью полного адъюванта Фрейнда (Sigma, США), вводимого

субплантарно в правую лапу по (0,1 мл) [6]. Физангулид вводили в дозе 10 мг/кг орально в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью, один раз в сутки на протяжении 2^x недель в профилактически-лечебном режиме начиная за 1 день до инъекции адьюванта. В качестве референс-препарата использовался преднизолон, также в дозе 10 мг/кг, вводимый аналогичным образом.

Фармакотерапевтическую эффективность физангулида и препарата сравнения оценивали по выраженности первичной воспалительной реакции на введение адьюванта Фрейнда онкометрическим методом в динамике через 3, 6, 10, и 14 суток (по величине отека правой задней лапки), а также по выраженности вторичной реакции на 14 суток опыта (по величине отека левой задней лапки). Всего в опыте имелось 4 группы животных: интактные, получавшие адьювант Фрейнда, получавшие адьювант Фрейнда+физангулид и получавшие адьювант Фрейнда+преднизолон. По прошествии двух недель крыс забивали одномоментной декапитацией под легким эфирным наркозом. В крови подсчитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ), фиксировали время ее свертывания. Состояние иммунитета оценивали по количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Во всех этих случаях использовались унифицированные методы, описанные в [7]. Уровень цитокинов в сыворотке крови (ИЛ – 1 β , ИЛ – 8, ИЛ – 4, ИЛ – 10) определяли, используя наборы реагентов для иммуноферментного анализа тест – систем ЗАО «Вектор–Бест»-Новосибирск, Россия (Имуноферментный анализатор ST– 360, Шанхай, Китай). Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t–критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Проведенные эксперименты показали, что субплантарное введение в лапу крыс адьюванта Фрейнда приводит к развитию довольно выраженного патологического процесса со стороны всего организма. Прежде всего у крыс выявляется развитие отеков задних конечностей, их гиперимия, ограничение подвижности суставов. Эти изменения наблюдаются на протяжении всего эксперимента, хотя в последние дни они носят и несколько менее выраженный характер.

О серьезности негативных изменений в организме после введения полного адьюванта Фрейнда свидетельствовал и тот факт, что у крыс, забитых на 14^{-й} день после соответствующего воздействия отмечался ещё довольно выраженный лейкоцитоз, лейкопения, эритропения, повышение СОЭ, увеличение содержания фибриногена в сыворотке крови и уменьшение времени свертывания крови. Отмечено также повышение в крови ЦИК, что однозначно свидетельствовало о продолжающемся поступлении в крово- и лимфоток большого количества антигенов и иммунных комплексов, усиливающих и поддерживающих воспаление на фоне развившегося в организме животных иммунопатологического процесса. Также при развитии в проводимых экспериментах иммунного артрита, принимающего характер хронического течения, у крыс наблюдалась активация процессов ПОЛ при заметном угнетении эндогенной антиоксидантной системы животных, что проявлялось увеличением в сыворотке крови содержание МДА, уменьшением восстановленного глутатиона, СОД и каталазы (табл. 1,2,3).

Введение крысам с развившемся адьювантным артритом физангулида в профилактически-лечебном режиме оказывало четкое лечебное действие. Из таблицы 1 видно, что в этом случае отмечается снижение выраженности воспалительного отека на обеих конечностях.

Таблица 1.

Влияние физангулида и преднизолон на развитие у крыс воспалительного отека лапок при адьювантном артрите (M±m, n= 10)

Исследуемые показатели	Сроки исследования, сутки	Группы животных		
		Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда+ физангулид	Адьювант Фрейнда+преднизалон
Увеличение объема правой задней конечности крыс, % к исходному объему	3	32.6±1.8*	21.4±1.4**	22.2±2.6**
	6	45.4± 4.2*	20.2±1.2**	27,4±2.8** ¹
	10	43.2±3.8*	18.4±1.2**	24.2±1.8** ¹
	14	40.2±2.4*	12.8±0.6**	20.8±2.4** ¹
Увеличение объема левой задней конечности, % к исходному	14	27.2±2.2*	10.4±0.8**	14.2±0.6** ¹

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3, 4 *- достоверно к соответствующим показателям интактных животных, ** - достоверно к контролю, ¹ – достоверно между опытными группами (p<0,05).

Введение физангулида способствовало уменьшению объема правой задней конечности на 3, 6, 10 и 14 сутки наблюдения на 11.2; 25.2; 24.8 и 27.4% по сравнению с контролем. У крыс этой же группы, объем левой задней конечности на 14^{-е} сутки наблюдения был также на 16.8% меньше, чем у крыс в контрольной группе. В таблице 2 показано, что у крыс артритом, получавшим физангулид практически отмечалась нормализация лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ (были близки к показателям интактных животных). Менее выраженными были и нарушения в системе гемостаза

(содержание фибриногена понижалось на 39.1%, время свертывания крови увеличивалось на 96.5%).

Таблица 2.

Влияние физангулида и преднизолона на показатели периферической крови и систему гемостаза у крыс с адьювантным артритом на 14 сутки наблюдения (M±m, n=10)

Исследуемые показатели	Группы животных			
	Интактные животные	Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда+ физангулид	Адьювант Фрейнда+преднизолон
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	12.4±3.6	24.8±4.2*	13.8±2.4**	14.6±4.0
Эритроциты, 10 ¹² /л	7.2±0.34	5.8± 0.18*	7.4±0.40**	6.8±0.30**
СОЭ, мм/час	1.8±0.06	5.4±0.10*	1.9±0.08**	2.2±0.10*** ¹
Фибриноген, г/л	2.96±0.34	5.12±0.42*	3.12±0.14**	3.24±0.16**
Время свертывания крови, сек	84.2±6.4	40.3±2.2*	79.2±5.2**	69.8±4.3**
ЦИК, ед. ОП	10.4±0.26	15.6±0.48*	10.8±0.28**	10.8±0.16**

Во всех этих случаях физангулид либо не уступал по активности преднизолону, либо даже (в отдельных моментах эксперимента) превосходил его по проявляемому эффекту. В проведенных опытах обращало на себя внимание и определенное воздействие физангулида на иммунологические показатели, отражающие состояние крыс с адьювантным артритом. Так если у интактных крыс количество ЦИК в крови составляло 10.4 ед. ОП, то у крыс с адьювантным артритом этот показатель возрастал до 15.6 ед. ОП. Введение же животным с адьювантным артритом физангулида способствовало тому, что количество ЦИК было на 30.8% меньше (эффект преднизолона также составлял 30.8%). Иммуносупрессивное действие викастероидов ранее описано в работе [8].

Также следует отметить, что физангулид у крыс с адьювантным артритом проявляет способность ингибировать процессы ПОЛ. Содержание МДА в сыворотке крови было ниже, чем у контрольных животных на 46.6%. При этом наблюдалось увеличение содержания восстановленного глутатиона на 81,9% , повышение активности СОД на 66.0% и каталазы на 31.1% . Преднизолон по этим параметрам несколько уступал физангулиду.

В последние годы было установлено, что в развитии воспалительного процесса в организме принимают самое непосредственное участие цитокины.

Таблица 3.

Влияние физангулида и преднизолона на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы в сыворотке крови у крыс при адьювантном артрите на 14 сутки наблюдения ($M \pm m$, $n = 10$)

Исследуемый показатель	Группы животных			
	Интактные животные	Контроль адьювант Фрейнда+	Адьювант Фрейнда+ физангулид	Адьювант Фрейнда+преднизолон
МДА, мкмоль/мл	2.92±0.24	6.18±0.36*	3.30±0.26**	4.60±0.28 ^{*,**,1}
Восстановленный глутатион, моль/л	34.8±3.4	14.4± 2.2*	26.2±3.2**	29.2±2.6**
СОД, мкмоль/л	18.6±2.0	10.6±1.8*	17.6±1.4**	16.0±0.6**
Каталаза, мкат/л	40.8±3.2	30.2±2.2*	39.6±2.8**	38.4±2.6**

Поэтому изучение их продукции может иметь и важное диагностическое значение, характеризующее развитие патологического процесса, и важное значение в оценке эффективности проводимой терапии [9,10]. В выполненных экспериментах нами также было обращено внимание на эту сторону гомеостаза организма при развитии адьювантного артрита и его фармакокоррекции исследуемым витастероидом. Так, ориентируясь на результаты, представленные в таблице 4 можно заключить, что при развитии.

Таблица 4.

Влияние физангулида и преднизолона на концентрацию некоторых цитокинов в сыворотке крови крыс при адьювантным артритом на 14 сутки наблюдения ($M \pm m$, $n = 6$)

Исследуемый показатель, пкг/мл	Группы животных			
	Интактные животные	Контроль (адьювант Фрейнда)	Адьювант Фрейнда+ физангулид	Адьювант Фрейнда+преднизолон
ИЛ – 1β	11.2±0.48	62.4±5.2*	18.4±0.52***	22.2±0.54 ^{*,**,1}
ИЛ – 6	20.2±0.54	38.6± 4.2*	32.2±0.66*	34.4±0.82*
ИЛ – 8	16.2±0.72	45.2±3.2*	35.2±2.2***	36.2±2.4***
ИЛ – 4	8.4±0.56	32.8±0.82*	28.2±0.74***	30.2±0.80***
ИЛ – 10	11.2±0.68	42.6±0.76*	38.4±0.64***	39.6±0.72 ^{*,**1}

моделируемого процесса цитокиновый профиль действительно резко изменяется прежде всего в сторону гиперпродукции ИЛ–1β (цитокина не только инициирующего воспаление, но и характеризующего степень

выраженности его течения). Отмечено также значительное повышение цитокина (ИЛ–6, способствующего хронизации воспалительного процесса и цитокина ИЛ-8, являющегося активным участником воспаления, особенно взаимосвязанным с развитием острой воспалительной реакции в месте проникновения фактора, вызывающего этот процесс. В отличие от провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8), важную роль, как видно из той же таблицы 4, в течении воспалительного процесса играют и другие медиаторы межклеточных взаимодействий - противовоспалительные цитокины. Их концентрация в сыворотке крови также была существенно повышена. Но в проведенных экспериментах обращал на себя внимание тот факт, что под действием физангулида концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 была понижена на 70.5; 16.6 и 22.1%; что было выше, чем интактных животных на 64.3; 59.4 и 117.2%. Концентрация же ИЛ-4 и ИЛ-10 у животных с адьювантным артритом, получавших физангулид, понижалась по сравнению с контролем на 14.1 и 9.9%, что было выше, чем у интактных животных на 235.7 и 242.8%. То есть повышение их концентрации в сыворотке крови на момент исследования по отношению к исходному уровню, явно превалировало над повышением концентрации первых трёх (провоспалительных) цитокинов. В связи с известным фактом, что противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 способны ингибировать образование провоспалительных цитокинов, обнаруженное явление также указывает на высокую противовоспалительную активность физангулида в условиях адьювантного артрита. Сходное действие оказывал и преднизолон.

ВЫВОД

Физангулид в условиях экспериментального адьювантного артрита у крыс обладает выраженным противовоспалительным действием, улучшая при этом общебиологические и иммунологические показатели состояния организма животных, а также оптимизируя баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. По своей эффективности в проведенных экспериментах физангулид не уступает преднизолону, проявляя в отдельных случаях даже более выраженное действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Васина О.Е., Бобаев И.Д., Хушбактова З.А. Ангунолид и 4-оксоангунолид как эффективные противовоспалительные средства//Вестник Ташкентской медицинской академии.-2018.-№1.-С. 49-51.
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.-2019.-№1.-С. 100-106.
3. Сабирова Ф.М., Мадаминов А.А. О противовоспалительной активности нового водорастворимого производного госсипола мебавина//Эксперим. и клин. фармакол.-2003.-№6.-С. 48-49.

4. Васина О.Е., Масленникова В.А., Абдуллаев Н.Д., Абубакиров Н.К. Витастероиды *Physalis*//Химия природ. соединен.-1986.-№5.-С. 596-602; там же С. 531-533.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.: «Новая волна», - 2008.-С. 569-570.
6. Хабриев Р.У./ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.-М.: ОАО «Издательство «Медицина», -2005.С. 701.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностики. – М.: МЕД пресс-информ., 2009.-896 с.
8. Сахибов А.Д., Сыров В.Н., Усманова А.С., Хушбактова З.А., Васина О.Е., Абубакиров Н.К. Об иммуносупрессивных свойствах витастероидов в эксперименте.-ДАН Уз ССР.-1990.-№1.-С. 43-45.
9. Бережная И.М. Цитокины при различных патологических состояниях//Иммунология.-2006.-№6.-С. 15-21.
- 10.Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции//Цитокины и воспаление.-2004.-Т.3,№2.-С. 16-22.

ХУЛОСА

ФИЗАНГУЛИД ВИТАСТЕРОИДИ ВА ПРЕДНИЗАЛОННИНГ АДЪЮВАНТ АРТРИТ ЧАҚИРИЛГАН КАЛАМУШЛАРДА ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ФАОЛЛИГИНИ СОЛИШТИРМА БАҲОЛАШ

**Сыров Владимир Николаевич, Хушбактова Зайнаб Абдурахмановна,
Исламова Жаннат Икромовна, Махмудова Мархабо
Мухаммаджоновна, Эгамова Феруза Рустамовна, Юсупова Севар
Муминовна, Бобаев Исомиддин Давронович**

*ЎзР ФА акад. С.Ю.Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси
институту, zainab@icps.org.uz*

Physalis angulata ўсимлигидан ажратиб олинган физангулид витастероиди адъювант артрит чақирилган эркак каламушларда яққол фармакотерапевтик таъсир кўрсатди. Бу оёқ панжаларида шиш пайдо бўлишининг олдини олиш, организм ҳолатининг умумий биологик ва иммунологик кўрсаткичларини яхшилаш ва цитокин профилини оптималлаштириш билан намоён бўлди. Физангулид яллиғланишга қарши таъсири бўйича преднизалон препаратидан қолишмади, ҳатто бир қатор ҳолларда таъсири бўйича ундан устун келди.

SUMMARY

COMPARATIVE EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFICIENCY OF THE PHYSANGULIDE VITASTEROID AND PREDISALON UNDER CONDITIONS OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

**Syrov Vladimir Nikolaevich, Khushbaktova Zainab Abdurakhmanovna,
Islamova Jannat Ikromovna, Makhmudova Marhabo Muhammadjonovna,**

Egamova Feruza Rustamovna, Yusupova Sevar Muminovna, Bobaev Isomiddin Davronovich

Institute of the Chemistry of Plant Substances named after Acad. S.Yu. Yunusova, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, e-mail: zainab@icps.org.uz

The fizangulide vitasteroid isolated from *Physalis angulata* in experiments on male rats with adjuvant arthritis had a clear pharmacotherapeutic effect. This was manifested by inhibition of developing edema of the paws, improvement of general biological and immunological indicators of the state of the body, and optimization of the cytokine profile. In its anti-inflammatory activity, fizangulide was not inferior to prednisone, and in some cases even slightly exceeded it in severity of effect.

УДК: 615.254.1.014: 615.322:582.998.1

**GENTIANA OLIVIERI GRISEB L ЎСИМЛИГИ СУЮҚ
ЭКСТРАКТИНИНГ ДИУРЕЗГА ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ
НАТИЖАЛАРИ**

**Тоштемирова Чарос Тоштемирова, Сайдалиева Феруза Авазхоновна,
Нормахаматов Нодирали Сахобаталиевич, Рамазонова Шахзода
Шоим қизи, Даведов Омадбек Шавкатжон ўғли**
Тошкент фармацевтика институти

toshtemirovac@gmail.com

Калит сўзлар. Куштарон, тубулғибаргли бўймадарон, экстракти, таблетка, яллиғланиш, формалин.

Кириш. *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлиги замонавий халқ табobati ва илмий тиббиётда маълум ва машхур ўсимликдир. Илк бор ўсимликни Милоддан аввалги 160 йиллик даврда Иллиёр подшоҳи Гентиус вабо эпидемияси пайтида бу ўсимликни биринчи марта ишлатганлиги келтирилган. Ўсимликнинг номи унинг шарафига латинча *Gentiana* номи билан аталган бўлиб, унинг ўзбекча номи элбаҳордир. *Gentiana*нинг бугунги кунда 80 дан ортиқ туркум ва 1000 дан ортиқ турни ташкил этади. Жиззах, Самарқанд, Тошкент вилоятларида сувлисойда учратиш мумкин. *Gentiana olivieri* Griseb барглари оддий, баъзан катта, икки жуфт миқдорда, 10-20 см узунликда, 5-10 см кенликда ёки жуда кичик, қалин, кўпинча бўялган. Ўсимлик март ойининг охири апрелнинг бошларида гулашни бошлайди. Гуллари кўнғироқ шаклидаги, кўк, бинафшаранг, сарик бўлиб соябон шаклидаги шамширнинг устунига тўпланган. Меваси октябр-ноябр ойларида пишади. *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлиги халқ табobatiда кўплаб касалликларни даволашда ишлатилиши келтирилган. Айниқса, унинг яллиғланишда ва овқат-ҳазм қилиш тизими касалликларини даволаш ва уларнинг олдини олишида қўлланилиши машхур.

Ишнинг мақсади. *Gentiana olivieri* Griseb L нинг фармакологик ва диуретик хусусиятларини ўрганишдан иборат.

Материаллар ва усуллар. Перколяция усули асосида суюқ экстракция олиш ва суюқ экстрактивнинг диурезга таъсирини ўрганиш.

Маълумки, маҳсулотнинг майдаланганлик даражаси, экстракт таркибига биологик фаол моддаларнинг қай даражада ажралиб чиқишини белгилайди. Шунинг учун барг ва гулни оптимал катталигини аниқлаш мақсадида, уни турли ўлчамларда 2-3 мм, 4-6 мм, 7-8 мм катталиқда майдаланган ҳолда ўрганилди. Хомашё таркибидаги таъсир қилувчи моддаларнинг эрувчанлигини инобатга олган ҳолда, экстрагент танлашда турли қувватли -40%, 60% ва 70% ли этил спиртидан фойдаланилди. Қурук экстрактлар олиш жараёнини бир неча усулда перколация ва реперколяция усулларида олиб борилди. Натижаларга кўра *Gentiana olivieri* Griseb L барги ва гулининг энг оптимал майдалиқ даражаси 2-3 мм ни ташкил қилди. Бунда этил спиртининг оптимал қуввати 70% ни ташкил қилди. Шунингдек, экстрагент ва хом ашёнинг ўзаро нисбатини аниқлаш бўйича ҳам тажрибалар олиб борилди. Бунда уларнинг 1:5, 1:10, 1:20, 1:30 нисбатлари ўрганилди. Бунда олинган натижалар бўйича энг мўтадил нисбат-1:10 ни ташкил қилди. Тадқиқотлар давомида *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлигини барги ва гулидан суюқ экстрактлар олиш учун оптимал усул-перколяция усули танланди. *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлигини барги ва гули алоҳида 1 кг миқдордан 2-3 мм катталиқда майдаланган барги ва гулини олиб, алоҳида перколяторларга жойлаштирилди. Унинг устига “ойнасимон юза” қатлами ҳосил бўлгунча 70% ли этил спирти қуйилиб, 24 соатга қолдирилди. Кўрсатилган вақт ўтганидан сўнг, ажратма қуйиб олинди. Бунда унинг ҳажми 1600 мл ни ташкил қилди. Олинган ажратмалар ёт моддалардан тозалаш учун филтрланди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлигининг суюқ экстрактини ўткир захарлилиги ва резорбтив таъсири 30 та массаси 20-24 г ли лаборатория сичқонларида ўрганилди. Ўрганилаётган суюқ экстракт сичқонларга 100-250 мг/кг ва 500-1000 мг/кг ҳисобида оғиз орқали зонд йўли билан юборилди. Ҳар бир доза 5-6 тадан сичқонларга юборилди. Препарат ўрганилаётган дозаларда унинг дамламаси каби ҳайвонлар ҳолатида бирон-бир салбий ўзгаришларни юзага чиқармади. Юрак уриши ва нафас ҳаракатлари назорат гуруҳидаги ҳайвонларникидек намоён бўлди. Суюқ экстракт олган лаборатор сичқонлар 12 кун давомида вивария шароитида назорат остида бўлди. Шу давр ичида ўлим ҳолати қайд этилмади. Бу эса, элбаҳор ўсимлигининг суюқ экстракти кам захарли модда эканлигини кўрсатади.

Тажриба 30 та турли жинсдаги массаси 146-200 г ли лаборатория каламушларида В.Б.Гацура усули бўйича (1976) ўтказилди. Бунинг учун аввал каламушларда ҳар куни ажралиб чиққан пешоб миқдори ўлчаб борилди. Сўнгра каламушларнинг ҳар 100 г массасига 4 мл дан дистилланган сув юбориб, 1 суткада ажралиб чиққан пешоб миқдори ўлчаб борилди. Бу тажриба 3 мартаба такрорланиб, ўртача 1 суткада ҳар бир каламушдан ажралиб чиққан пешоб миқдори аниқлаб олинди. Сўнгра каламушлар 5 та группага бўлинди: 1-чи группа назорат гуруҳи бўлиб, уларга мос равишда дистилланган сув юборилди. 2-3-4 ва 5 чи гуруҳлар

тажриба гуруҳлари бўлиб, уларга мос равишда 10 мл/кг ҳисобида ўрганилаётган суюқ экстрактнинг 40% ли ҳамда 70% ли сувли эритмасига қўшимча каламушларнинг ҳар 100 граммига 3 мл дан тозаланган сув юкламасини бериб борилди, 4-5 гуруҳга эса худди шу шароитда 10 мл/кг ҳисобида “пол-пола” ўсимликлар йиғмасининг 40% ва 70%ли суюқ экстрактининг сувли эритмасидан юборилди.

Олинган натижалар қуйидаги 1-чи сонли жадвалда келтирилган.

***Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлигининг суюқ экстрактининг диурезга таъсири.**

Жадвал-1

Т/р	Тажриба гуруҳлари	Каламушлар сони	Юборилган доза	Препарат юборилган унча ажралган пешоб миқдори, мл, $M \pm n$	Препарат юборилгандан кейин ажралган пешоб миқдори, мл, $m \pm n$	Олинган натижа %
1	Назорат гуруҳи	6	30 мл/кг H_2O	$6,05 \pm 0,85$	$6,25 \pm 0,65$	100
2	Тажриба гуруҳи <i>Gentiana olivieri</i> Griseb L суюқ экстрактининг 40% ли сувли эритмаси юборилди	6	10 мл/кг	$6,05 \pm 0,85$	$14,98 \pm 1,24$	239
3	Тажриба гуруҳи <i>Gentiana olivieri</i> Griseb L суюқ экстрактининг 70% ли сувли эритмаси юборилди	6	10 мл/кг +6 мл H_2O	$6,05 \pm 0,85$	$10,98 \pm 1,41$	175
4	Тажриба гуруҳи “пол-пола” 40% ли суюқ экстракти сувли эритмаси юборилди	6	10 мл/кг +6 мл H_2O	$6,05 \pm 0,85$	$13,75 \pm 1,35$	220
5	Тажриба гуруҳи гуруҳи “пол-пола” 70% ли суюқ экстракти сувли эритмаси юборилди	6	10 мл/кг +6 мл H_2O	$6,05 \pm 0,85$	$10,97 \pm 1,32$	175

ХУЛОСА. Жадвалдан кўриниб турибдики, назорат гуруҳида ўртача 1 суткада ажралган пешоб миқдори $6,05 \pm 0,85$ мл га тенг келди. Худди шундай шароитда 100 мл/кг ўрганилаётган *Gentiana olivieri* Griseb L суюқ экстрактининг 40% ли сувли эритмасини олган каламушларда ўртача бир

суткада пешоб микдори $14,98 \pm 1,24$ мл га, *Gentiana olivieri* Griseb L суюқ экстрактининг 70% ли сувли эритмасини олган каламушларда эса $10,98 \pm 1,41$ мл га тенг бўлди. *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлигини суюқ 40% ли ва 70% ли экстрактларини сувли эритмалари берилган каламушлардан 1 суткада ажралиб чиққан пешоб микдори $14,98$ мл ва $10,98$ мл га тенг бўлди.

Демак, ўрганилаётган *Gentiana olivieri* Griseb L ўсимлиги суюқ экстракти пешоб ажралишини назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 239% ва 175 % га ошириши ва унинг пешоб ажралишига таъсири “пол-пола” ўсимликлар йиғмасининг таъсири каби эканлиги аниқланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Соколов С.Я Фитотерапия и фитотерапевтика: руководство для врачей/ С.Я.Соколов-М.:Медицинское информационное агенство, 2000.-976 с.
2. Тоштемирова Ч.Т., Зокирова Г.- “Разработка оптимальной технологии настойки на основе травы *Gentiana Olivieri* L.”- XII –научно-практична конференция 3 мижнародною участю 17/05-2019 г. Харьков 161 с.
3. Тоштемирова Ч.Т., Норматаматов Н.С., Турабоев А.А., Нуридуллаева К.Н.-“Виды горечавки, ботаническое описание, лечебные свойства и химические компоненты”- Казахстан, Шимкент 2018 йил №4 158-159 с.
4. Тоштемирова Ч.Т., Сайдалиева Ф.А., Файзиева З.Т., Жалилова У.А.-“Қўштарон ўсимлигининг куруқ экстрактининг безарарлигини ўрганиш”- Инфекция, иммунитет и фармакология 2019 №2 201 с.
5. Инструкция по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств.- Ташкент, 2000.- 31 с.

РЕЗЮМЕ

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЯ *GENTIANA OLIVIERI* GRISEB L НА ДИРЕКС

Тоштемирова Чарос Тоштемирова, Сайдалиева Форуза Авазхоновна, Норматаматов Нодирали Сахобаталиевич, Рамазонава Шахзода Шоим кизи, Даведов Омадбек Шавкатжон угли.

Ташкентский фармацевтический институт

toshtemirovac@gmail.com

Острая токсичность и резорбтивное действие жидкого экстракта растительного экстракта *Gentiana olivieri* Griseb L и диуретическое действие экстракта растительного происхождения *Gentiana olivieri* Griseb L изучали на 30 лабораторных мышях массой 20-24 г. Было обнаружено, что жидкий экстракт растения *Gentiana olivieri* Griseb L увеличивает выделение мочи на 239% и 175% соответственно по сравнению с контрольной группой, и его влияние на экскрецию мочи было сходным с эффектом композиции растений «Пол-пола».

Ключевые слова. *Gentiana olivieri* Griseb L, перколяция, экстракция, диурез, острая токсичность.

SUMMARY
RESULTS RESEARCH VLIYANIYA EXTRACT RASTENIYA
GINTIANA OLIVIERI GRISEB L NA DIREKS

**Toshtemirova Charos Toshtemirova, Saydalieva Feruza Avazkhonovna,
Normahamatov Nodirali Sakhobatalievich, Ramazonova Shahzoda Shoim
kizi, Davedov Omadbek Shavkatzhon ugli.**

Tashkent Pharmaceutical Institute

toshtemirovac@gmail.com

Acute toxicity and resorptive effect of liquid extract of *Gentiana olivieri* Griseb L plant percolation method and diuresis *Gentiana olivieri* Griseb L plant extract was studied in 30 laboratory mice with a mass of 20-24 g. It was found that the liquid extract of the plant *Gentiana olivieri* Griseb L increases urine excretion by 239% and 175%, respectively, compared with the control group, and its effect on urine excretion was similar to the effect of the "Pol-pola" plant composition.

Key words: *Gentiana olivieri* Griseb L, percolation, extraction, diuresis, acute toxicity.

УДК 615.322:581.192.5

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО
СОСТАВА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО СБОРА И СУХОГО
ЭКСТРАКТА, ПОЛУЧЕННОГО НА ЕГО ОСНОВЕ**

**Усманов Улугбек Хусанович., Зайнутдинов Хикматулла Суннатович.,
Темиров Бахрамжон Султанрахматович., Исламова Маргуба Зиятовна.**

Ташкентский фармацевтический институт

ulugbek63@bk.ru

Ключевые слова. Противоязвенный сбор, сухой экстракт, эссенциальные микроэлементы.

Введение. При лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДК) в настоящее время в научной медицине широко используются препараты преимущественно синтетического происхождения [1,2], терапевтическая эффективность которых не вызывает сомнения, однако в то же время эти препараты в большинстве случаев обладают рядом побочных эффектов [3,4].

В последние десятилетия в мире сохраняется отчетливая тенденция по переходу на применение фитопрепаратов, так как лекарственные препараты растительного происхождения являются одним из важнейших источников адаптированных биологически активных соединений, необходимых для лечения и профилактики различных заболеваний, причем большая широта терапевтического действия, малая токсичность и возможность длительного применения без риска возникновения побочных эффектов позволяет фитопрепаратам успешно конкурировать с синтетическими медикаментами. Расширение ассортимента

состава различных лекарственных форм из лекарственного растительного сырья позволит медицинским работникам подбирать оптимальную лекарственную форму для лечения заболевания исходя из состояния пациента. Сборы как лекарственная форма обладают рядом достоинств: простота приготовления, наличие действующих веществ в сырье в нативном (природном) состоянии, относительная низкочувствительность и дешевизна производства. Сухие экстракты, полученные из лекарственного растительного сырья, широко используются при разработке различных лекарственных форм (растворимых порошков, гранул, капсул, таблеток и др.) [5].

Корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), цветки тысячелистника таволголистного (*Achillea filipendulina* L.) и цветки календулы аптечной (*Calendula officinalis* L.) широко применяются как в народной, так и в традиционной медицине в качестве лекарственного растительного сырья и входят в состав большинства лекарственных препаратов и биологически активных добавок [6]. В литературе приводятся данные о противовоспалительной, ранозаживляющей, кровоостанавливающей, спазмолитической активности и улучшающей деятельность желудочно-кишечного тракта свойствах данных лекарственных растений [6]. Глицирризиновая кислота, флавоноиды и каротиноиды, содержащиеся в этих растениях являются основными их активными компонентами, обладающими широким спектром фармакологического действия.

В последние годы наряду с интенсивно развивающимися исследованиями по изучению биологически активных соединений, входящих в состав лекарственных растений, актуальное значение приобретает установление содержания в них ряда химических элементов. Это обусловлено не только важной биологической ролью многих незаменимых микроэлементов, но и экологическими факторами [7, 8,9].

Известно, что микроэлементы могут быть активаторами или ингибиторами процессов роста и развития растений; выступать как компоненты ферментных систем или их коферментов. Из встречающихся в природе 92 элементов периодической системы 81 обнаружен в организме человека, при этом 15 из них (железо, йод, медь, цинк, кобальт, хром, молибден, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, фтор, кремний, литий) признаны жизненно необходимыми [7].

Своеобразие элементного состава растений определяет возможность применения их в качестве лекарственного сырья. Известно, что минеральные компоненты растений часто подчеркивают их терапевтические эффекты и позволяют использовать конкретный состав для создания противовоспалительного лекарственного сбора. Эссенциальные элементы, входящие в состав растений повышают адаптивный потенциал организма, увеличивают стрессотолерантность, обладают другими видами действия. Железо, марганец, медь и цинк являются жизненно важными элементами для всех форм жизни [10,11]. Алюминий участвует в процессах регенерации эпителиальной и соединительной тканей,

способствует нормальной работе органов пищеварения. Концентрация его в растениях обычно превышает содержание в тканях животных [12, 13].

Многочисленные исследования показывают широкий спектр действия селена на метаболизм живой клетки. У животных и человека дефицит высокотоксичного селена сопровождается нарушением репродукции, поражением мышцы сердца, костной и хрящевой ткани [14]. Основным источником селена в традиционном рационе питания населения являются хлеб и хлебобулочные изделия, содержание которого в этих изделиях является недостаточным. Оптимальным уровнем содержания селена в наземных растениях является 0,10 мкг/г сух. массы [14]. В связи с этим, остается актуальной проблема использования сырья растительного происхождения, которое может быть использовано для получения биологически активных веществ и пищевых добавок [14].

Барий, обладающий токсичными свойствами, в сочетании с избытком стронция может привести к нарушению кальциевого обмена в организме человека и животных. Известна концентрационная способность травянистых растений по отношению к барию. Этот элемент является индикатором техногенного загрязнения. Поэтому необходимо учитывать его концентрацию в растительном сырье [15].

Мышьяк – биофильный элемент. Он содержится во всех растительных и животных организмах. Токсичны только неорганические соединения этого элемента. В растениях же преобладают в основном его органические формы.

Учитывая вышеуказанные факты, изучение микроэлементного состава этих лекарственных растений в составе противоязвенного сбора, настойки и сухого экстракта является актуальной задачей.

Цель исследований. Изучение микроэлементного состава противоязвенного сбора и сухого экстракта полученных на ее основе.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали серийные образцы официального лекарственного растительного сырья, соответствующего требованиям НТД. Сборы готовили в соответствии с требованиями статьи «Сборы» ГФ XI. Сухой экстракт получали методом перколяции с последующей ультразвуковой обработкой процесса. Полученный экстракт сгущали и высушивали в вакуум-выпарном аппарате при температуре 60°C.

Исследование элементного состава в образцах проводили атомно-эмиссионным анализом с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре ИСПМС NEXION- производства фирмы Perkin Elmer (США) в лаборатории института биоорганической химии имени академика А.С.Садыкова АН РУз.

Учитывая сложность патогенеза ЯБЖ и ДК для разрабатываемого состава выбирали растения, корректирующие гастродуоденальные и психоэмоциональные проявления ЯБЖ и ДК. Этого можно достичь, используя растения, обладающие противоязвенным, противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим и

седативным действием. На основании анализа данных литературы и с учетом вышеперечисленных критериев в качестве перспективных для составления сбора нами было отобрано 6 видов лекарственного растительного сырья: цветки тысячелистника таволголистного, листья подорожника большого, корни солодки голой, корни девясила, цветки календулы (ноготков), цветки ромашки аптечной [16].

На основании фармакологических исследований нами было подтверждено, что данные растения обладают противоязвенной, противовоспалительной активностью и ранозаживляющей и кровоостанавливающими свойствами. В связи чем, данные виды сырья могут быть использованы для составления растительных сборов, влияющих на функцию ЖКТ и для лечения ЯБЖ и ДК в организме взрослых.

На основании проведенных исследований нами была предложена пропись противоязвенного сбора, в состав которого вошли корни солодки голой, цветки тысячелистника таволголистного и цветки календулы лекарственная [16].

Данный сбор предлагается для создания лекарственного средства для профилактики и лечения ЯБЖ и ДК для внутреннего применения в различных лекарственных формах (сбор, сухой экстракт, растворимый порошок в саше-пакетах, капсулы и таблетки). В состав данного сбора, кроме корней солодки голой и цветков календулы, включены цветки тысячелистника таволголистного для усиления местного ранозаживляющего, антимиicrobialного и кровоостанавливающего эффекта.

При определении соотношения компонентов в сборе исходили из того, что каждый из компонентов влияет на многочисленные звенья возникновения язвенного процесса, обеспечивая в разной степени противоязвенную, кровоостанавливающую и противовоспалительную активность сбора. При этом основная цель сбора (противоязвенная активность) достигается включением корней солодки голой, цветков тысячелистника таволголистного и цветков календулы аптечной. Опыт создания лекарственных растительных сборов свидетельствует о том, что количественное соотношение компонентов в многокомпонентных сборах не играет существенную роль в его фармакологическом эффекте. Это подтверждает незначительная разница (около 10%) в эффективности предлагаемых противоязвенных сборов в дозах 50-150 мг/кг [16]. Исследование *элементного состава* противоязвенного сбора проведено с использованием атомно-эмиссионного анализа с индуктивно-связанной плазмой (табл.1). Установлено, что исследуемый состав содержит не менее 31 химических элементов.

Таблица 1.

**Результаты анализа элементного состава противоязвенного сбора
методом атомно-эмиссионного анализа с индуктивно-связанной
плазмой**

№	Макро- и микроэлементы	Количественное содержание, мг/л				
		Солодка голая	Тысячелистник таволголистный	Календула аптечная	Сбор противоязвенный	Сухой экстракт
1.	Серебро,	0,05	0,066	0,071	0,062	0,028
2.	Алюмини	85,04	94,27	132,41	112,8	59,76
3.	Мышьяк,	0,21	0,15	0,62	0,86	0,42
4.	Барий, Ва	33,19	25,14	45,46	30,62	23,39
5.	Бериллий,	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-<0,001
6.	Висмут, Вi	0,041	0,015	0,008	0,009	0,008
7.	Кальций,	9582,4	8062,8	15727	8865,1	5188,7
8.	Кадмий,	0,077	0,172	0,174	0,115	0,074
9.	Кобальт,	0,142	0,289	0,255	0,2	0,295
10.	Хром, Сr	6,091	4,113	4,971	6,372	4,107
11.	Медь, Сu	37,9	18,17	22,26	18,42	17,77
12.	Железо,	130,16	129,89	207,85	161,69	70,43
13.	Галлий, Ga	1,14	0,91	1,48	1,01	0,74
14.	Индий, In	Следы	Следы	Следы	Следы	Следы
15.	Калий, К	16403	24842	28296	21461	34273
16.	Литий, Li	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
17.	Магний,	2824	2187,2	3712,9	2827,5	7873,6
18.	Натрий,	13241	610,1	6021,9	1508,6	7091,7
19.	Марганец,	11,12	25,77	35,02	19,61	25,63
20.	Никель, Ni	5,56	4,98	4,89	6,27	5,28
21.	Рубидий,	1,44	6,62	7,15	4,65	14,89
22.	Селен, Se	0,057	0,126	0,16	0,122	0,175
23.	Стронций,	255,16	20	98,83	105,19	45,94
24.	Таллий, Tl	0,005	0,007	0,003	0,004	0,017
25.	Уран, U	0,098	0,045	0,037	0,104	0,147
26.	Ванадий,	0,1	0,122	0,203	0,214	0,195
27.	Цинк, Zn	15,588	26,946	43,111	22,124	29,36
28.	Свинец, Pb	3,261	1,447	1,707	1,28	2,805
29.	Цезий, Cs	0,006	0,018	0,017	0,014	0,061
30.	Ртуть, Hg	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
31.	Фосфор, P	12790	7295,6	9099,6	6115,4	6891,3

Результаты и обсуждение. Результаты исследования элементного состава показывают, что для всех исследуемых объектов характерно наличие большого числа микроэлементов, в том числе таких жизненно важных, как железо, цинк, медь, магний, кобальт, хром, никель, ванадий, селен, марганец, мышьяк, кремний и литий. Нарушение равновесия или недостаток этих микроэлементов в организме человека является причиной многих болезней, например, медь играет важную роль в обмене веществ, а также влияет на состав крови при ее заболеваниях. Железо с одной стороны необходимо для функционирования организма, но с другой стороны является наиболее опасным токсичным элементом. В данном случае, вопрос стоит только о концентрации его в полученных продуктах. Помимо жизненно необходимых металлов выявлено незначительное содержание тяжелых металлов, которые являются токсичными для организма человека. Эти элементы относятся к приоритетным загрязнителям биосферы и подлежат первоочередному контролю. Содержание тяжелых металлов во всех исследуемых образцах соответствует допустимым нормам [17].

ВЫВОДЫ.

1. На основании анализа литературных данных и собственных исследований предложен состав лекарственного сбора, обладающего противоязвенной активностью, состоящего из корней солодки, цветков тысячелистника таволголистного и цветков календулы лекарственной.
2. На основе предложенного сбора получен сухой экстракт.
3. Изучен элементный состав лекарственного растительного сырья, противоязвенного сбора и сухого экстракта полученного на ее основе.
4. Определено наличие во всех исследуемых образцах эссенциальных элементов: железа, цинка, меди, магния, кобальта, хрома, никеля, ванадия, селена, марганца, мышьяка, кремния и лития, необходимых для жизнедеятельности человека.
5. Установлена токсикологическая безопасность исследованных образцов растительного сырья, сбора, и сухого экстракта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Олимов Н.К., Усманов У.Х., З.Э.Сидаметова. Контент-анализ ассортимента седативных лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2018, -№4. -С.17-25.
2. Усманов У.Х., Зайнутдинов Х.С., Комилов Х.М. Контент-анализ номенклатуры противоязвенных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Республике Узбекистан // Фармацевтический журнал. -Ташкент, 2019, -№1. -С.13-21.
3. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. // Consilium med. - 2005. - Прил. 2. – С.22-25.

4. Veldhuizen Van Zanten S., Lauritsen K., Delkbier J. et al. // Gut. -2000. – V.47 (Suppl. 1).
5. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология лекарств промышленного производства. Ч.1. –Винница:Нова Книга, 2014. -696 с.
6. Современная фитотерапия. Под ред. чл.-кор.проф. д-р Веселин Петков. «Медицина и физкультура». София, 1982.-504 с.
7. Листов С.А., Петров Н.В., Арзамасцев А.П. О содержании тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация. - 1992. - №2. - С. 19-25.
8. Баландина И.А. Совершенствование принципов и методов фармакопейного анализа в системе стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных средств на его основе: авторф. дис. докт. фарм. н. (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия) / И.А. Баландина. - М., 2004. - 38 с.
9. Миронов А.Н. Современные подходы к вопросу стандартизации лекарственного растительного сырья / А.Н. Миронов, И.В. Сакаева, Е.И. Саканян и др. // Ведомости НЦЭСМП. — 2013. — № 2. — С. 52-56.
10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: ОНИКС 21 век; Мир, 2004. 216 с.
11. Altamura S., Muckenthaler M.U. Iron toxicity in diseases of aging: Alzheimer's disease, Parkinson's disease and atherosclerosis // J. Alzheimer's Dis. 2009. Vol. 16, No. 4. P. 879–895.
12. Добровольский В.В. Основы биогеохимии. М.: Академия, 2003. 400 с.
13. Черных Н.А., Баева Ю.И. Тяжелые металлы и здоровье человека // Вестник РУДН. - 2004. № 1.- С. 125-134.
14. Селен в морских организмах / О.Н. Лукьянова, Л.Т. Ковековдова, Н.Э. Струпуль, Н.В. Иваненко. Владивосток: Изд-во ТИНРО-Центра, 2006. 151 с.
15. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М. Почему растения лечат. М.: Наука, 1989. 254 с.
16. Усманов У.Х., Комилов Х.М., Алиев Х.У. Яллиғланишга қарши доривор йиғма таркибини ўрганишга доир. Сборник материалов научно-практической конференции «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики». Ташкент 2018. –С.173-175.
17. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов: Сан. Пин 2.3.2.560-96. М. 1997.

РЕЗЮМЕ
МЕЪДА ВА ЁН ИККИ БАРМОҚЛИ ИЧАК ЯРАСИНИ
ДАВОЛАШДА ҚЎЛЛАНИЛАДИГАН ЙИҒМА ВА УНИНГ
АСОСИДА ОЛИНГАН ҚУРУҚ ЭКСТРАКТИНИНГ ЭЛЕМЕНТ
ТАРКИБИНИ ҚИЁСИЙ ЁРГАНИШ

Усманов Улуғбек Хусанович., Зайнутдинов Хикматулла Суннатович.,
Темиров Бахрамжон Султанрахматович., Исламова Марғуба Зиятовна
Тошкент фармацевтика институти

ulugbek63@bk.ru

Таркибида қизилмия илдизи, тубулғибаргли бўймадарон ва доривор тирнокгул гулларини сақлайдиган меъда ва ён икки бармоқли ичак ярасини даволашда қўлланиладиган йиғма ва унинг асосида олинган қуруқ экстрактининг элемент таркиби қиёсий ёрганилди. Изланиш натижалари бўйича барча ёрганилган намуналар таркибида ҳаёт учун зарур бўлган микроэлементлар: темир, рух, мис, магний, кобальт, хром, никель, ванадий, селен, марганец, маргимуш, кремни ва литийларнинг мавжудлиги аниқланди. Доривор ўсимлик хом ашёси, йиғма ва қуруқ экстракт намуналарининг токсикологик безарлиги аниқланди.

Калит сўзлар. Ярага қарши тўплам, дамлама, қуруқ экстракт, зарур микро элементлар.

SUMMARY
COMPARATIVE STUDY OF THE ELEMENT COMPOSITION OF
ANTIULCER HERBAL TEA AND OBTAINED ON ITS BASIS
DRY EXTRACT

Usmanov Ulugbek Khusanovich., Zaynutdinov Khikmatulla Sunnatovich.,
Temirov Bahramjon Sultanrahmatovich., Islamova Marguba Ziyatovna.

Tashkent Pharmaceutical Institute

ulugbek63@bk.ru

The analysis of the element composition of the antiulcer herbal tea, which contains the roots of licorice, flowers of the yarrow and flowers of the calendula officinalis and dry extract obtained on its basis, is conducted. In all studied samples the presence of essential elements: iron, zinc, copper, magnesium, cobalt, chromium, nickel, vanadium, selenium, manganese, arsenic, silicon and lithium, necessary for human life, was determined. The toxicological safety of the studied samples of plant raw materials, herbal tea, and dry extract was established.

Keywords. Anti-ulcer collection, tincture, dry extract, essential trace elements.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНОВ СИСТЕМЫ АВО В СЛЕДАХ ГЕМОЛИЗИРОВАННОЙ КРОВИ

Хасанова Мухаррама Алмаредановна

Ташкентская медицинская академия

m.xasanova@tma.uz

Ключевые слова: гемолиз, агглютиногены, агглютинины, группа крови, титр антител, абсорбция агглютининов.

Введение. При насильственной категории смерти (убийство, самоубийство, несчастный случай), при половых преступлениях и других повреждениях на различных предметах могут образоваться следы крови. Эти предметы как вещественные доказательства подвергаются судебно-медицинскому исследованию. При этом для установления фактических данных с помощью следов крови возникает необходимость определить, связано ли отождествляемое лицо с событием преступления, например, действительно ли следы крови, обнаруженные на этих предметах, принадлежат к конкретному человеку. В настоящее время для установления факта в следах крови устанавливают большое число группоспецифических факторов, но основным и постоянно решающим вопросом является определение группы крови системы АВО. Н.В. Дядичкина, Ю.И. Бурого (2004) на основании статистических данных показывают, что судебно-медицинское исследование крови на вещественных доказательствах составляет примерно 72% всех экспертиз биологического происхождения. При этом в основном исследуются следы крови. После установления наличия человеческой крови определяется групповая принадлежность, в основном системы АВО(Н). Антигены этой системы представляют собой дисахаридные, трисахаридные, тетрасахаридные структуры, находящиеся на концах полисахаридных цепей, связанных с мембраной эритроцитов с помощью гликофинголипидов и трансмембранных гликозилированных белков. Групповая принадлежность этой системы определяется по агглютиниnam и агглютиногенам. Однако, в случаях гемолиза она часто не определяется, так как агглютинины разрушаются, а агглютиногены, из-за разрушения эритроцитов, становятся непригодными для проведения реакции агглютинации.

Следует отметить, что в условиях жаркого климата Узбекистана гемолизируемая кровь является частым объектом судебно-медицинского исследования вещественных доказательств, и составляет 30-35% от всего общего количества поступивших в лабораторию образцов трупной крови (3). В связи с этим особое внимание заслуживает исследование отдельных авторов (2), посвященное установлению причины препятствия гемолиза в определении групповой принадлежности крови системы АВО даже в высушенных пятнах, так как в гемолизате (например, при утоплении, когда наступает так называемый осмотический гемолиз эритроцитов) антигены системы АВО не выявляются. Авторы проделали интересный опыт, а

именно: готовили 9 разведений поваренной соли (0,85; 0,75; 0,65; 0,55; 0,45; 0,35; 0,25; 0,15; 0,1 процентные растворы) и для контроля дистиллированную воду, то есть всего 10 растворов. К 1мл каждого раствора, в отдельности прибавляли по 0,5 мл взвеси трехкратно отмытых эритроцитов группы А, В и О. После осторожного смешивания, пробирки с жидкостью центрифугировали до полного разделения стромы от гемолизата (эритроцитов от физ. раствора). Затем из каждого гемолизата и стромы в отдельности готовили пятна на индифферентном предмет - носителе и затем в них определяли антигены методом абсорбции в количественной модификации. При этом в пятнах всех контрольных образцов эритроцитарных взвесей (после промывания 0,85% физиологическим раствором) соответствующие группам крови антигены были обнаружены, причем степень поглощения не превышало 3-4. В пятнах физиологического раствора, от центрифугированной от эритроцитарной взвеси, а также в пятнах гемолизата гипотонического раствора всех образцов крови антигены не были выявлены. В пятнах стромы этих образцов крови соответствующие групповые антигены были обнаружены, причем с высокими степенями поглощения (5-6 ступеней). Наиболее хорошие результаты (6 ступеней поглощения) были установлены в пятнах стромы гипотонического раствора с концентрацией хлорида натрия 0,55% и 0,45% .

Цель исследования. Исходя из вышеизложенного мы перед собой поставили задачу проверить эту новую возможность определения антигенов системы АВО на материалах экспертизы .- гемолизированной крови. При этом использовали только две гипотонические растворы (0,55 % и 0,45% растворы поваренной соли), которыми авторы получили наилучшее результаты.

Материал и методы исследования. Исследованию подверглись 20 образцов гемолизированной трупной крови, поступившие в лабораторию из морфологического отдела Ташкентского городского филиала РНПЦСМЭ МЗ РУз за период с апреля по август месяцы 2019 года. Во всех этих образцах жидкой трупной крови, при предварительной проверке в жидком виде методом Шиффа (4), групповая принадлежность не была установлена из-за гемолиза крови. Жидкую кровь каждого образца разделяли на 2 половины. Одну половину высушивали на чистой марле (в последующем для определения в них антигенов обычно принятым методом). Из второй половины этого образца крови готовили пятна гемолизата и стромы эритроцитов. Для этого эритроциты исследуемой крови каждого образца в отдельности, три раза промывали 0,85% поваренной соли. Затем из осадочной части готовили гемолизаты гипотоническими растворами поваренной соли в концентрации 0,55% и 0,45% в соотношении 1:1. Для контроля эритроцитарная смесь в таком же соотношении смешали с физиологическим раствором (0,85%). Все три пробирки центрифугировали до полного отделения осадка от надосадочной части. Из верхней части гемолизата и нежной части стромы

эритроцитов в отдельности приготавливали пятна на индифферентном предмет- носителе чистой марле. Определение антигенов производили через 2-3 дня после высушивания пятен крови, гемолизата и стромы (при комнатной температуре). Контрольное пятно гемолизированной крови, а также экстрагированные и не подвергшие экстрагированию пятна крови подверглись исследованию в одно и тоже время для выявления антигенов системы АВО методом абсорбции в количественной модификации по М.А.Бронниковой (1) Были использованы стандартные изосыворотки анти-А, анти-В с титром 1:64, 1:128 и экстракт бузины с титром 1:32, 1:64. Из каждого образца приготавливали 7 пятен, что составляло всего 140 объектов исследования.

Результаты исследования. В результате исследования 20 образцов пятен гемолизированной крови, а также пятен гемолизата и стромы этих образцов крови были получены различные результаты. В пятнах, приготовленных из гемолизата (полученных гипотоническими растворами) всех образцов крови антигены не были выявлены. Однако, в 6 случаях, в пятнах гемолизата наблюдалось понижение титра изосывороток (альфа, бета) и экстракта бузины на 1-2 ступени поглощения. В пятнах стромы этих объектов, а также в пятнах стромы всех остальных 14 случаев наблюдалось понижение титра сыворотки α , β и экстракта бузины на 4-10 ступеней поглощения, то есть соответствующие групповые антигены четко были выявлены. При этом было установлено, что в пятнах стром, полученных гипотоническим раствором хлорида натрия в концентрации 0,45% количество ступеней поглощения всегда были больше чем в пятнах стром полученных гипотоническим раствором поваренной соли в концентрации 0,55%. В контрольных пятнах гемолизированной крови также были обнаружены соответствующие антигены системы АВО, но по четкости результатов исследования они уступали пятнам стром эритроцитов этих же образцов крови. Даже, в трёх из 20 образцов крови в контрольном пятне гемолизированного объекта и в пятне эритроцитарной взвеси его антиген системы АВО не был выявлен (2 ступени поглощения), в то время как, в пятне стромы эритроцитов этого же образца крови был обнаружен четко выраженный антиген А (6 ступеней поглощения). Это можно объяснить тем, что эритроциты освобождаются от видового антигена (гемоглобин является носителем видового антигена) и в строме находится только групповые антигены. Следовательно, новая технология определения антигенов системы АВО в пятнах гемолизированной крови является перспективным и может установить даже в тех случаях, когда обычно принятыми методами их установить не представляется возможным.

ВЫВОДЫ. Таким образом, отделение гемолизата от стромы эритроцитов гемолизированной трупной крови повышает в них абсорбционную способность антигенов системы АВО. Сравнительное исследование гипотонических растворов хлорида натрия в концентрациях 0,55% и 0,45%, показало преимущество последнего. Предложенная технология

определения антигенов АВО в гемолизированной трупной крови повышает качество экспертизы и позволяет установить группу крови даже в тех случаях, когда обычно принятыми методами это не удается определить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барсегянц Л.О. «Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств» Москва, «Медицина» - 2005г.
2. Бронникова, М.А., Гаркави А.С. «Методика и техника судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств» //, Москва-1983г
3. Дерюгина Е.И. Система АВО человека // Успехи современной биологии, М., 1995. – Т.109. – вып.4. – С. 3-2.– №1.– С.15-18.
4. Томилин В.В., Барсегянц Л.О., Гладких А.С. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. – М., 2000. – С. 76-90.
5. В.В. Томилина, Г.А. Пашияна. «Руководство по судебной медицине». «Медицина», 2001 г.
6. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л. Антигены эритроцитов человека //Гематол и трансфузиол. – М., 2001. – Т. 46. – №5. – С. 37-45.

РЕЗЮМЕ

ГЕМОЛИЗЛАНГАН ҚОН ДОҒЛАРИДА АВО ТИЗИМИ АНТИГЕНЛАРИНИ АНИҚЛАШ

Хасанова Мухаррама Алмаредановна

Тошкент тиббиёт академияси

m.xasanova@tma.uz

Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида ашёвий далиллар суд тиббий экспертизасининг энг кўп объектларидан гемолизланган қон ҳисобланади. Гемолиз натижасида мурда қонининг гуруҳий мансублигини аниқлаш имконияти бўлмаган ҳолатларда, эритроцитлар стромасини дастлаб ажратиб олиш таклиф этилади. АВО тизими антигенларини гемолизланган қон доғларида аниқлашнинг тавсия қилинган технология экспертиза сифатини оширади ва қўлланилиб келинаётган оддий усулда аниқланмаган ҳолатларда ҳам қон гуруҳини аниқлаш имконини беради.

Калит сўзлар. Гемолиз, агглютиногенлар, агглютининлар, қон гуруҳи, антитаналар титри, агглютининлар абсорбцияси.

SUMMARY

DETERMINATION OF ANTIGENS OF THE ABO SYSTEM IN HUMAN TRACES OF HEMOLYZED BLOOD

Khasanova Muharrama Almaredanovna

Tashkent Medical Academy

m.xasanova@tma.uz

In the hot climate of the Republic of Uzbekistan, hemolyzed blood is most often found in forensic medical examination. Due to the impossibility of determining the blood type of a corpse due to hemolysis, it is necessary to begin the separation of the red blood cell stroma. The proposed technology for

determination of antigens in hemolyzed cadaveric blood improves the quality of the examination and allows to establish a blood group even in cases where it is not possible to determine this by conventional methods.

Key words. Hemolysis, agglutinogens, blood type, antibody titer, absorption of agglutinins.

УДК: 159.9.072:616-08

ШАХСНИНГ ДАВОЛАНИШГА МУНОСАБАТИНИНГ ИЖТИМОЙ-ДЕМОГРАФИК ВА ТИББИЙ ОМИЛЛАРИ

Хасанова Нозимахон Абдуғафур Қизи

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон миллий университети

mamatova.nodira@mail.ru

Долзарблиги. Беморнинг ҳатти-ҳаракатларига бевосита таъсир этувчи ва унинг шифокор тавсияларига риоя қилишини акс эттирувчи қатор омиллар мавжуд бўлиб, қандли диабетда даволанишга содиқлик ижтимоий-демографик ва социал-тиббий омилларга боғлиқ экани билан муҳим аҳамият касб этади [1,2].

Тадқиқотнинг мақсади. Даволанишга содиқликни ижтимоий-демографик, социал-иқтисодий, социал-тиббий, психологик ва биологик омилларини аниқлаш.

Материал ва услублар. Ижтимоий-демографик омилларга тадқиқот иштирокчиларининг ёши, жинси, маълумоти, тиббий омиларга эса – қандли диабет тури ва инсулин қабул қилишини киритдик. Содиқлик хусусиятларининг таҳлили Р. Кадыров ва муаллифлик сўровномалари ёрдамида ўтказилди [3]. Иккита мустақил танлов ўртасидаги фарқларни таҳлил қилиш учун Манн-Уитнининг нопараметрик мезони, учта танлов ўртасидаги фарқларни таҳлили учун Краскел-Уоллиснинг нопараметрик мезони қўлланилди.

Тадқиқот натижалари ва муҳокамаси. Шифокор тавсиясига риоя этишда беморлар ўз ҳаракатини танлашига таъсир этувчи омил сифатида уларнинг жинси муҳим омил ҳисобланади.

Р.Кадыровнинг комплаентлик сўровномаси бўйича фарқларни таҳлил этиш асосида даволанишга содиқлик хусусиятларини кўриб чиқамиз. Комплаентлик кўрсаткичлари фарқлари 3.2.1-жадвалда кўрсатилган.

3.2.1-жадвал.

Комплаентлик кўрсаткичлари фарқлари (Р.Кадыров сўровномаси), N=100

Шкалалар	Ўртача ранг		Манн-Уитни мезони	Аҳамият-лилик даражаси (p)
	Эркаклар N=50	Аёллар N=50		
Социал комплаентлик	47,67	53,33	1108,500	0,328
Эмоционал комплаентлик	52,35	48,65	1157,500	0,522
Хулқ-атвор комплаентлик	51,65	49,35	1192,500	0,691
Умумий комплаентлик	50,12	50,88	1231,000	0,896

Изоҳ: * билан статистик аҳамиятли тафовутлар қайд қилинган

Қандли диабетда даволанишга содиқлик кўрсаткичларининг фарқларини (3.2.1-жадвал) Р.Кадыров сўровномаси бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, фарқлар ишончли бўлмасда умумий содиқлик эркакларда ва аёлларда ($U=1231,000$, $p>0,05$) деярли бир хил намоён бўлади. Социал комплаентликда эркакларга нисбатан аёлларда, аммо эмоционал ва хулқ-атвор комплаентлиги бўйича эркакларда нисбатан баланд. Демак, аёлларда даволанишда социал кўллаб қувватланиш эркакларга нисбатан баландроқ.

Жинс бўйича муаллифлик сўровномасига кўра содиқлик фарқлари 3.2.2-жадвалда кўрсатилган.

3.2.2-жадвал.

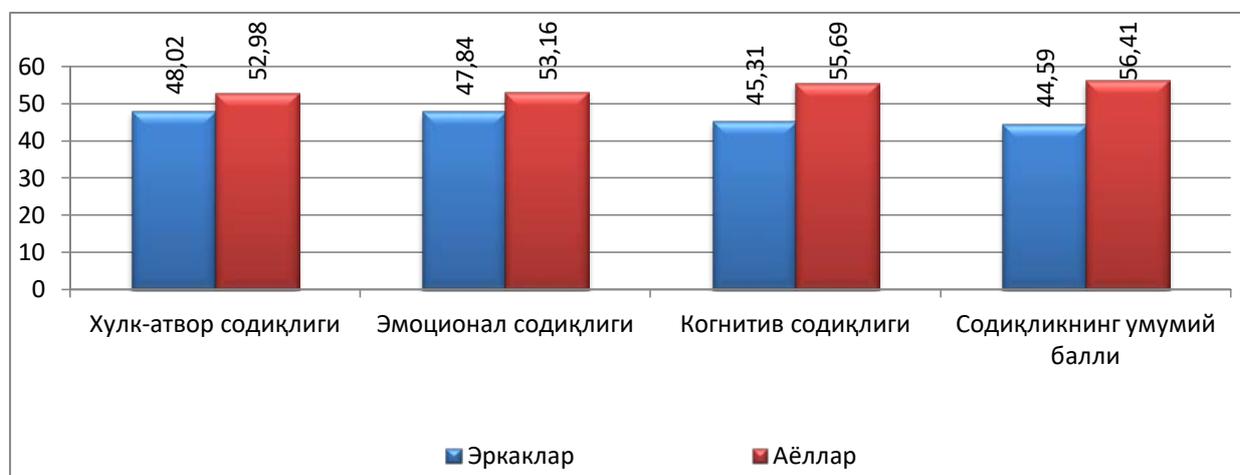
Жинс бўйича содиқлик кўрсаткичлари фарқлари (муаллифлик сўровнома), N=100

Шкалалар	Ўртача ранг		Манн-Уитни мезони	Аҳамият-лилик даражаси (p)
	Эркаклар N=50	Аёллар N=50		
Хулқ-атвор содиқлиги	48,02	52,98	1126,000	0,391
Эмоционал содиқлиги	47,84	53,16	1117,000	0,356
Когнитив содиқлиги	45,31	55,69	990,500	0,071
Содиқликнинг умумий балли	44,59	56,41	954,500	0,041*

Изоҳ: * билан статистик аҳамиятли тафовутлар қайд қилинган

Қандли диабетда даволанишга содиқликнинг жинс кўрсаткичлари фарқларини (3.2.2-жадвал) муаллифлик сўровномаси бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, умумий содиқлик эркакларда ва аёлларда ($U=954,500$, $p<0,05$) баландлиги билан намоён бўлади ва фарқлар ишончли. Аёллар эркакларга нисбатан эмоционал ва жавоб реакцияси тез бўлганликлари учун содиқликнинг умумий кўрсаткичи хам баланд.

Муаллифлик сўровномасида содиқликни намоён бўлиши бўйича олинган натижалар 3.2.1-расмда келтирилган.



3.2.1-расм. Жинс бўйича содиқлик кўрсаткичлари фарқлари (муаллифлик сўровномаси), N=100

Демак аёллар содиқлик компонетлари ва умумий содиқлик бўйича эркактардан устун эканлигини кўришимиз мумкин.

Ёш гуруҳлари бўйича инсоннинг касалликга содиқлиги турлича бўлиб, бу ўша даврдаги фаолият билан ҳам боғлиқ. Инсон етуклик даврига келганида асосий фаолият меҳнат бўлганлиги сабабли ўз саломатлиги ёки касаллигини муҳимлилик даражаси ошади. Инсоннинг кексалик даврида меҳнат асосий фаолият бўлмаганлиги ва бўш вақти кўплиги сабабли ўз саломатлиги ёки касаллигига нисбатан маъсулият ошади, содиқлик кўрсаткичи ҳам юқори бўлади.

Қандли диабетда ёш гуруҳлари бўйича комплаентлик кўрсаткичлари фарқлари Р.Кадыров сўровномаси бўйича етукликнинг биринчи босқичи ва етукликнинг иккинчи босқичига қараганда кексалик босқичида *умумий комплаентлик* ортиши кузатилади ($H=3,546$, $p>0,05$). Натижалар фарқлари ишончли эмас.

Социал комплаентлик бўйича натижалар ишончли бўлиб ($H=7,361$, $p=0,021$) кексалик даврида юқори кўрсаткич қайд этилади. Демак ёш гуруҳлари синалувчиларнинг даволанишда комплаентликгига боғлиқ. Чунки кексалик босқичида инсоннинг нафакада бўлиши ўзи учун вақт етарли эканлиги яъни асосий фаолият меҳнат фаолияти эмаслиги ва соғлиғидаги муаммолар туфайли атрофдаги инсонлар, шифокор томонидан қўллаб-қувватланиши муҳим. Қандли диабетда кекса ёшдаги беморларда муаллифлик сўровномаси бўйича эмоционал содиқлик ($H=5,791$, $p=0,05$) даражаси етук ёшнинг биринчи босқичига нисбатан юқори ва фарқлар ишончли. Бундай натижалар, қандли диабетли беморларнинг даволанишга ва касалликнинг асоратларига бефарқлиги туфайли келиб чиқади. Шундай қилиб, уларнинг эмоционал ҳолати барқарорлигича қолади.

Когнитив содиқлик етукликнинг биринчи босқичида даволанишга содиқлик даражаси ($H=6,137$, $p<0,05$) юқори ва фарқлар ишончли. Бу ушбу ёшдаги одамларнинг маълумот олишга нисбатан имкониятларнинг борлиги билан боғлиқ. Кексалик даврида касалликни асоратлари туфайли когнитив содиқлик (янги билимларни, адабиётларни, журналларни ўқиш) паст даражада бўлиши мумкин.

Шахснинг маълумот даражаси ҳам даволанишда содиқликга ўз таъсирини кўрсатади. Р. Кадыров сўровномаси бўйича қандли диабетда олий маълумотли шахсларда умумий комплаентлик ($H=2,025$, $p>0,05$) юқори даражада аммо фарқлар ишончли эмас. Социал, эмоционал ва ҳулқ-атвор комплаентлиги бўйича ҳам олий малумотли шахсларда натижалар юқори аммо кўрсаткич ва фарқлар ишончсиз.

Муаллифлик сўровномаси бўйича қандли диабетда олий маълумотли шахсларда умумий комплаентлик юқори ($H=0,493$, $p>0,05$) даражада аммо фарқлар ишончли эмас. Ҳулқ-атвор ($H=1,072$, $p>0,05$) ва когнитив ($H=1,397$, $p>0,05$) содиқлик бўйича ҳам олий малумотли шахсларда натижалар юқори, эмоционал ($H=1,261$, $p>0,05$) содиқлик бўйича ўрта маҳсус таълимли шахсларда натижалар сезиларсиз юқори аммо кўрсаткич ва фарқлар ишончсиз. Ушбу натижалар 3.2.7-жадвалда кўрсатилган.

3.2.7-жадвал.

Маълумоти даражаси бўйича содиқлик кўрсаткичлари фарқлари (муаллифлик сўровнома), N=100

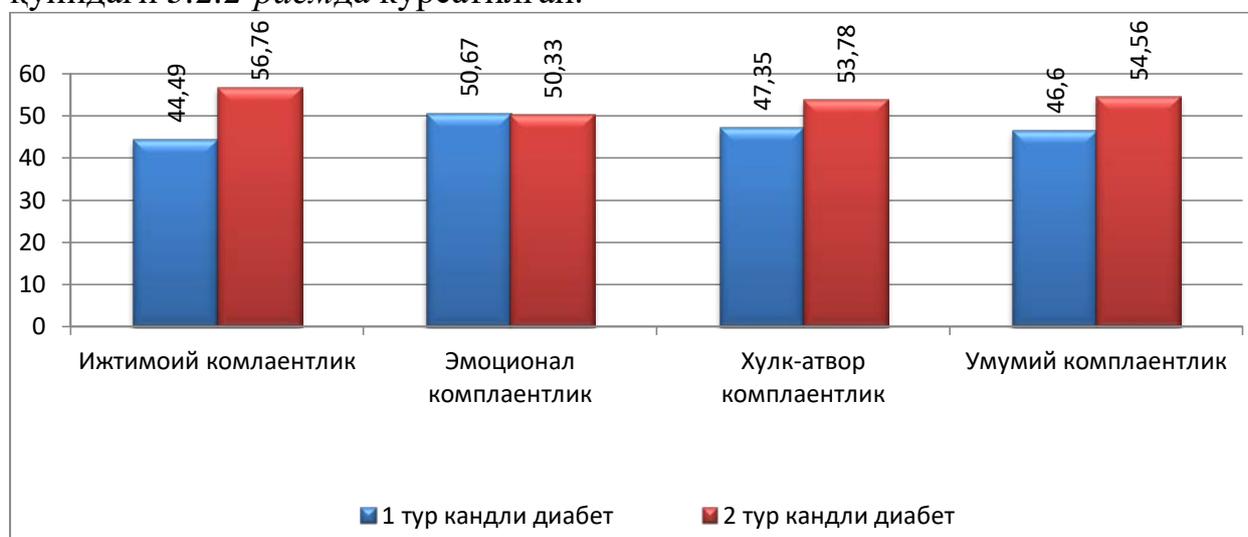
Кўрсаткичлар	Ўртача ранг			Краскел-Уоллис мезони	Ахамият-лилик даражаси (p)
	Ўрта таълим N=21	Ўрта махсус таълим N=40	Олий таълим N=39		
Хулк-атвор содиқлиги	55,14	47,28	51,31	1,072	0,585
Эмоционал содиқлиги	44,43	53,03	51,18	1,261	0,532
Когнитив содиқлиги	48,17	49,61	52,67	0,397	0,820
Содиқликнинг умумий балли	50,76	48,18	52,74	0,493	0,781

Изоҳ: * билан статистик аҳамиятли тафовутлар қайд қилинган

Даволанишга содиқлик касалликнинг кечишига ва унинг даволаш хусусиятларига катта таъсир кўрсатади.

Тиббий омиллар сифатида қандли диабет тури ва инсулин қабул қилиш ажратилган. Р.Кадыров сўровномасида диабет тури бўйича социал (U=943,000, p=0,034) комплаентлик 2 турда юқори ҳамда кўрсаткичлари фарқлари ишончли. Чунки 2-тур диабет билан одатда инсонлар етукликнинг иккинчи даврида касалланишади. Айнан ҳаёт ва оила, меҳнат фаолияти билан боғлиқ ташвишларга қўшимча қандли диабет билан касалланиш ва доимий даволаниш билан боғлиқ қийинчиликлар туфайли улар социал қўллаб қувватланишга муҳтож бўлишади.

Эмоционал комплаентлик (U=1241,000, p>0,05) 1-тур ва 2-тур диабетда тенг, умумий комплаентлик (U=1050,500, p>0,05) 2-тур бўйича юқори. Сўровнома кўрсаткичлари фарқлари ишончли эмас. Ушбу натижалар қуйидаги 3.2.2-расмда кўрсатилган.



3.2.2-расм. Диабет тури бўйича комплаентлик кўрсаткичлари фарқлари
(Р.Кадыров сўровномаси), N=100

Диабет тури бўйича содиқлик кўрсаткичлари фарқлари 2-турда юқори натижа қайд этилди. Фақатгина эмоционал компонент бўйича содиқлик иккала турда салкам тенг натижани кўрсатди. Муаллифлик сўровномасида диабет тури бўйича когнитив ($U=755,500$, $p=0,001$) содиқлик 1 турда юқори ҳамда кўрсаткичлари ва фарқлари ишончли. Чунки 1-тур диабет етуқликнинг биринчи даврида ушбу касалликга чалинишади, бу пайтда билимлар осон қабул қилинади. Касаллик уларни енгмаслиги учун қоидаларга риоя қилиш маъсулият устун бўлади. Эмоционал комплаентлик ($U=1189,500$, $p>0,05$) 1-тур диабетда юқори, ҳулқ-атвор содиқлиги бўйича 2-тур натижаси юқори, умумий комплаентлик бўйича 1-тур юқори аммо фарқлари ишончли эмас. Инсулин қабул қилишга қарамлик Р.Кадыров сўровномаси бўйича *умумий комплаентлик* ($U=607,500$, $p>0,05$) инсулин қабул қиладиган шахсларда юқори, *эмоционал комплаентлик* ($U=703,000$, $p>0,05$) бўйича инсулин қабул қиладиган ва инсулин қабул қилмайдиган шахсларда натижалар тенг. *Хулқ-атвор комплаентлиги* ($U=645,000$, $p>0,05$) бўйича инсулин қабул қиладиганларда баланд. Аммо барча кўрсаткичларнинг фарқлар ишончсиз. Инсулин қабул қилишга қарамлик муаллифлик сўровномаси бўйича *хулқ-атвор содиқлиги* ($U=645,000$, $p>0,05$), *эмоционал содиқлик* ($U=648,000$, $p>0,05$), *когнитив содиқлик* ($U=664,000$, $p>0,05$) ва *умумий содиқлик* ($U=594,000$, $p>0,05$) ҳам инсулин қабул қиладиган шахсларда юқори, фарқлар ишончсиз.

ХУЛОСА. Шу тарика ушбу параграфда шахснинг даволанишга содиқлик хусусиятлари ижтимоий-демографик ва тиббий омиллари бўйича хулоса қилганимизда, айтиш лозимки, қандли диабетда содиқлик аёлларда кўпроқ намоён бўлади. Ёш жиҳатидан эса кексаларда содиқлик юқори даражада намоён бўлади. Маълумот даражаси содиқликнинг намоён бўлишиги таъсир кўрсатмайди.

1. Қандли диабет турига кўра муаллифлик сўровномаси бўйича когнитив содиқлик 1-тур диабетда ва Р.Кадыров сўровномаси бўйича социал комплаентлик эса 2- тур диабетда юқори даражада намоён бўлган.
2. Инсулин қабул қилиш бўйича содиқлик муаллифлик сўровномаси бўйича 2-тур диабетда ва Р.Кадыров сўровномаси бўйича 1- тур диабетда юқори даражада намоён бўлган. Чунки касаллик уларни енгмаслиги учун қоидаларга риоя қилиш маъсулияти устун бўлади.

ФОЙДАЛАНГАН АДАБИЁТЛАР

1. Kalashnikova M.F., Bondareva I.B., Likhodey N.V. Adherence to treatment for type 2 diabetes mellitus: definition of the concept, modern methods for patients' assessment of the treatment being conducted // Attending physician. URL <https://www.lvrach.ru/2015/03/15436178> (accessed date: 12/23/18)

2. Karamyan M.Kh. Adherence to treatment in the context of studying the value relationship of an individual to health // A person in a space of possibilities: Materials of the International scientific-practical conference,

dedicated to the 20th anniversary of the Department of Psychology of KRSU, memory

3. Kadyrov R.V. Questionnaire “Level of Compliance” [Text]: monograph / R. V. Kadyrov, O. B. Asriyan, S. A. Kovalchuk. - Vladivostok: Pestilence. State University, 2014.74 p.

РЕЗЮМЕ

СОЦИО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ФАКТОРЫ ЛИЧНОГО ОТНОШЕНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Хасанова Назимахон Абдугафур Кизи

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека

mamatova.nodira@mail.ru

В этой статье мы рассмотрим, как приверженность лечению диабета зависит от социально-демографических и социально-медицинских факторов. Приверженность лечению определяется рядом социально-демографических, социально-экономических, социально-медицинских, психологических и биологических факторов, включая когнитивный, эмоциональный и поведенческий компоненты. Другими словами, существует ряд факторов, которые напрямую влияют на поведение пациента и отражают его или ее приверженность рекомендациям врача. Среди них социально-демографические и социально-медицинские факторы играют важную роль.

Ключевые слова. Приверженность лечению, диабет, когнитивный, эмоциональный, поведенческий компоненты, социально-демографический, социально-экономический, социально-медицинский, психологический, биологический

SOCIAL DEMOGRAPHIC AND MEDICAL FACTORS OF PERSONAL ATTITUDE TO TREATMENT

Hasanova Nazimakhon Abdughafur Kizi

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek

mamatova.nodira@mail.ru

In this article, we will examine how adherence to diabetes care depends on socio-demographic and socio-medical factors. Adherence to treatment is determined by a number of socio-demographic, socio-economic, socio-medical, psychological and biological factors, including cognitive, emotional and behavioral components. In other words, there are a number of factors that directly affect the patient's behavior and reflect his or her commitment to the doctor's recommendations. Among them, socio-demographic and socio-medical factors play an important role.

Key words. Adherence to treatment, diabetes, cognitive, emotional, behavioral components, socio-demographic, socio-economic, socio-medical, psychological, biological

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОЙ
4% КОМБИНИРОВАННОЙ МАЗИ ПРИ КОНТАКТНОМ
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ.**

**Хатамов Хайрулла Мусурмонович¹, Суяров Акрам Амиркулович¹,
Киреев Вадим Владимирович¹, Фозилжонова Малика Шухратовна²**

*Институт иммунологии и геномики человека АН РУз., Ташкентский
фармацевтический институт МЗ РУз.*

Doctorhatamov@mail.ru

Ключевые слова. 2,4-динитрохлорбензол, гидрофобной асосли мазь, гиперемия, отек, эксперимент.

Введение. Атопический дерматит (АтД) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний и встречается от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний. Для него характерно хроническое рецидивирующее течение. Клинические проявления патологии многообразны и зависят от стадии, а также возраста пациентов. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелыми формами атопического дерматита. Наружная терапия играет ведущую роль в лечении и профилактике атопического дерматита у детей и взрослых [4,5,6,7].

Глюкокортикостероиды (ГКС) в виде мазей и кремов широко применяются при лечении атопического дерматита. При длительном их применении иногда наблюдаются побочные эффекты в виде атрофии кожного покрова в месте постоянного нанесения, когда лекарство попадает на лицо, прыщи вокруг рта и на подбородке, появление сосудистых звездочек и расширенных кровеносных сосудов, временное обесцвечивание кожи, , появление стрий – багрово-красных полосок, напоминающих растяжки и др. [1,3].

Перспективными в этом отношении являются лекарственные средства растительного происхождения. Но очень мало препаратов растительного происхождения применяется при лечении атопического дерматита. Поэтому поиск новых веществ растительного происхождения с фармакологической активностью для лечения АтД чрезвычайно важен [2].

Узбекистан богат запасами травы череды трехраздельной и солодки. Их настойки давно используются в народной медицине при лечении кожных заболеваний. Если бы была создана комбинированная мазь на основе биологически активных веществ этих растений, то лечение кожных заболеваний было бы более целенаправленным.

Цель исследования. Изучение антиаллергических свойств комбинированной мази 4% густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки на гидрофобной основе полученных из местного сырья при контактном аллергическом дерматите у морских свинок в эксперименте.

Материалы и методы. Из густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корня солодки из местного сырья в соотношении 1:1, растительных масел и животных жиров биотехнологическим методом была получена новая гидрофобная основа мази и разработана технология получения мази в 4% комбинации.

Аллергический контактный дерматит (АКД) вызывали двухкратной аппликацией 5% спиртово-ацетонового 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ) на морских свинках массой 300-400 гр по методу Е.Я. Ивлевой и П.М. Залкан (1965). Очаг сенсibilизации создавали на участке спины площадью 3x3 см² с которого предварительно удаляли шерстную покров. ДНХБ наносили на участок кожи в дозе 0,1 мл 5% спиртово-ацетонового раствора (2:1). Животным с АКД через сутки после второй аппликации аллергена наносили 4% комбинированный мазь густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корней солодки.

Для проведения эксперимента использовали 20 морских свинок массой 300-400 гр. Экспериментальных животных разделили на 2 группы по 10 животных в каждой.

1 группа – контрольная группа;

2 группа – 4% комбинированный мазь густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корней солодки;

Вышеуказанную мазь наносили животным 2-группы по схеме 1 раз в день в одно и тоже время в течении 11 дней. Наблюдения за изменениями кожных покровов проводили на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 дни лечения после последнего применения аллергена 2,4-динитрохлорбензола (ДНХБ).

С 3-го дня началось нанесение мази на область кожи животных с аллергическим дерматитом. Тяжесть воспалительных проявлений кожи оценивали в баллах по И.В. Кутузову (1996).

0 балла – отсутствие реакции;

0,5 балла – диаметр проявление изолированных красных пятен;

1 балла – диффузно-умеренная гиперимия;

2 балла – четкая гиперимия и отечность;

3 балла – резкая покраснение и значительный отек;

4 балла – образование геморрагических корок;

5 балла – образование обширных язв;

Одновременно измеряли толщину кожной складки с помощью микрометра и локальную температура при помощи электронного термометра.

В первый день нашего наблюдения кожа животных у контрольной группы характеризовалась ограниченными красными пятнами, у некоторых была выявлена диффузная гиперемия, и в среднем состояние оценивалось в $0,6 \pm 0,1$ балла. На третий день эксперимента на коже была обнаружена острая гиперемия, отек и геморрагические корки с большими язвами, что в среднем составило $4,6 \pm 0,2$ баллов. На пятый день были выявлены острые покраснения, отеки, мелкие язвы, что в среднем

составило $4,3 \pm 0,3$ балла. На 7-й и 9-й дни вышеуказанные изменения сохранялись, состояние оценивалось в $4,3 \pm 0,3$ и $4,3 \pm 0,2$ балла соответственно. На 11-й день нашего эксперимента воспаление было немного уменьшено, с гиперемией, отеком и некоторыми геморрагическими корками на коже, со значением $3,5 \pm 0,2$ балла. Общий балл этой группы составил 21,4.

Во второй группе (комбинированная 4% мазь на основе суммы флавоноидов густого экстракта череды трехраздельной и экстракта корня солодки) кожа в первый день также была ограничена красными пятнами, состояние в среднем составило $0,55 \pm 0,05$ балла. К третьему дню появились явная гиперемия, отек, геморрагические корки, крупные язвы, которые оценивались в среднем $4,8 \pm 0,2$ балла. С 5-го дня процесс воспаления на коже животных начал улучшаться, и кожа животных характеризовалась выраженным покраснением, отеком и явной гиперемией, что составило в среднем $3,9 \pm 0,1$ балла. Начиная с 7-го дня эксперимента воспалительный процесс в данной группе по отношению с контролем, достоверно улучшался со слегка диффузной гиперемией, отеком и явной гиперемией ($2,9 \pm 0,1$ балла на 7-й день, $1,8 \pm 0,13$ балла на 9-й день). К 11 дню воспаление кожи 6 подопытных животных полностью улучшилось - реакция не наблюдалось, на коже 4-х животных наблюдались ограниченные красные пятна, со средним достоверным значением $0,3 \pm 0,13$ балла, которое была ближе к здоровой коже. Общий балл в этой группе составил 14,2.

В нашем исследовании был изучен еще один показатель аллергического дерматита - толщина кожной складки (Таблица 2).

У морских свинок 1-й группы (контрольная группа) средний показатель толщины складки кожи до эксперимента составил ($0,26 \pm 0,016$ см), через 1 день после второго дня нанесения ДНХБ ($0,46 \pm 0,017$ см), и с 3 по 7 день кожные складки начали утолщаться (3-день $2,28 \pm 0,09$ см, 5-день $2,97 \pm 0,14$ см, 7-день $3,14 \pm 0,17$ см). Только с 9-го дня она начала снижаться (9-день $2,25 \pm 0,05$ см, на 11-день $1,7 \pm 0,07$).

Таблица-1

Изменение тяжести кожных процессов в баллах, при лечении экспериментального аллергического контактного дерматита.

Группы (M±m; n=6)	Тяжесть кожных процессов в баллах, дни исследования						Сумма баллов
	1	3	5	7	9	11	
1-группа (контроль)	$0,6 \pm 0,07$	$4,6 \pm 0,16$	$4,1 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,21$	$3,5 \pm 0,22$	21,4
2-группа (2% мазь)	$0,6 \pm 0,05$	$4,8 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,1^*$	$1,8 \pm 0,13^*$	$0,3 \pm 0,13$ *	14,2

***P≤0,001 по отношению к контролю**

Таблица-2

Влияние исследуемых препаратов на толщину кожной складки у морских свинок при экспериментальном контактном аллергическом дерматите

Группы	Толщина кожной складки в см, дни наблюдения						
	Исход	1	3	5	7	9	11
1-группа (контроль)	0,26±0,002	0,45±0,02	2,28±0,09	2,98±0,14	3,14±0,17	2,25±0,05	1,7±0,1
2-группа (2% мазь)	0,25±0,02	0,46±0,02	1,45±0,07*	2,27±0,08*	1,69±0,05*	1,38±0,07*	0,41±0,08*

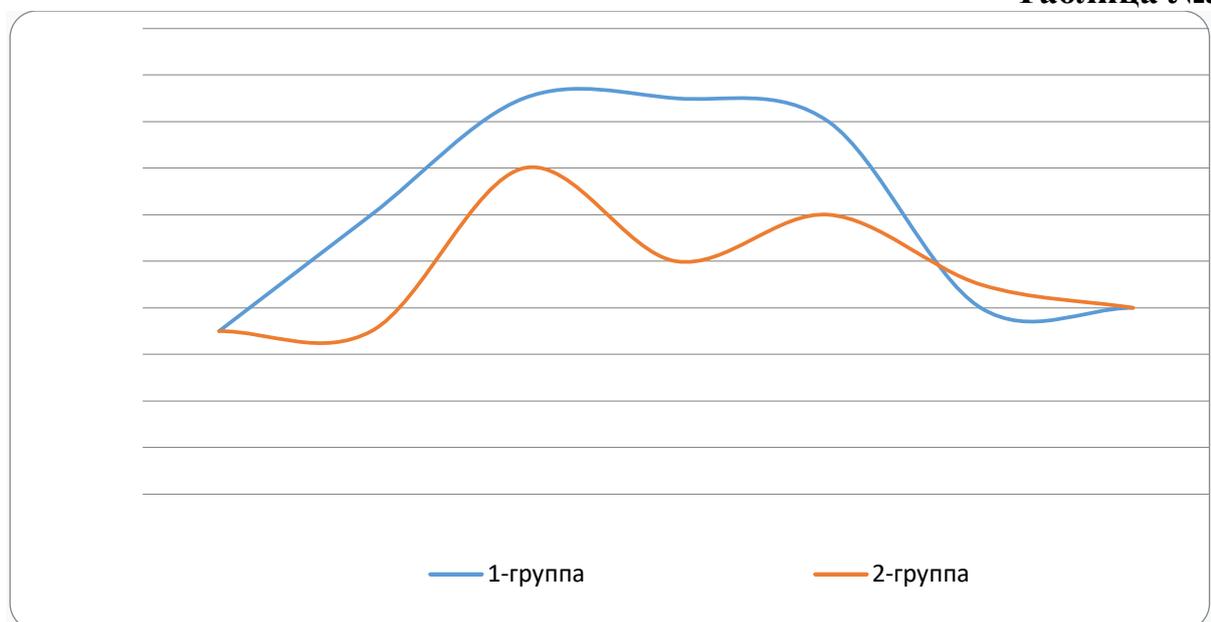
*** $P \leq 0,001$ по отношению к контролю**

У животных 2-й группы средняя толщина кожной складки до эксперимента составила (0,25±0,017 см), в 1-день после обработки ДНХБ была незначительно утолщена (0,46±0,016 см), с 3-го до 5-дни кожные складки утолщаются (3-день 1,45±0,07 см, 5-день 2,27±0,08 см), и с 5-дня эксперимента значения толщины кожной складки достоверно уменьшаются по сравнению с контрольной группой (7-день 1,69±0,05 см, 9-день 1,38±0,07 см и 11-день 0,41±0,043 см).

Суммируя полученные показатели толщины кожных складок у подопытных животных, в 1-день лечения в 1-й группе (контрольной) было выявлено на 3-день максимальное увеличение кожной складки и постепенное уменьшение в последующие дни наблюдения. Во 2-й группе наблюдалось значительное увеличение на 3-день, а на 7-день достоверное уменьшение толщины кожных складок по сравнению с контролем и они были ближе к значениям толщины кожной складки до эксперимента.

Отмечали локальную температуру кожи морских свинок при экспериментальном контактном аллергическом дерматите.

Таблица №3



Локальная температура кожи при у морских свинок при экспериментальном контактном аллергическом дерматите

В ходе эксперимента контролировали локальную температуру у морских свинок с контактными аллергическим дерматитом (таблица №3). У животных 1-й группы с 1 по 7-дни она была слегка повышена и возвращалась к исходному уровню к 10-му дню. А во 2-й группе на 3-й день слегка повышалась, а в остальные дни почти не изменялась. Так в 1-й группе животных по отношению ко 2-й с 1 по 7 дни наблюдения локальная температура была слегка повышена (1-день 0,5°C, 3-день 0,3 °C, 5-день 0,7 °C, 7-день - 0,3 °C соответственно).

Таким образом, было установлено, что применение 4% комбинированного лекарственного средства в виде мазт, полученных из густого экстракта череды трехраздельной и сухого экстракта корней солодки из местного сырья на гидрофобной основе, эффективно действует при лечении контактного аллергического дерматита в эксперименте.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петрова И.В., Омаров Н.Н., Саргсян М.С., Хамроева С.А., Османова З.С. Прошин С.Н. Поддерживающая фармакотерапия атопического дерматита.//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018., Т.16., №1., -С.60-63.
2. Сабельникова Н.Н., Писарева Н.А., Кочкаров В.И., Жилиякова Е.Т., Новиков А.А. Результаты сравнительного исследования фармакологической активности субмикроструктурированной субстанции лоратадина. Научный результат. Сетевой научно-практический журнал. 2015. -№3. -С.61-63.
3. Тихомиров А.А., Короткий Н.Г. Наружная терапия у детей с атопическим дерматитом: лечение, уход, профилактика. Вопросы современной педиатрии. 2011. -Т.10.-№6. -С.66-71.
4. Kim D.H., Li K., Seo S.J., Jo S.J., Yim H.W., Kim C.M. et al. Quality of Life and Disease Severity Are Correlated in Patients with Atopic Dermatitis. J. Korean Med. Sci. 2012. -№27(11). -P.1327–32.
5. Nutten S. Atopic Dermatitis. Global Epidemiology and Risk Factors.//Ann Nutr. Metab. 2015. -Vol.66. -№1. -P.8-16.
6. Revyakina V.A. Modern views on problem of correction the clinical symptoms of atopic dermatitis in children.//Consillium medicum. Pediatrics. 2017., №1., -P.93-96.
7. Sharova N.M. The role basic external therapy of atopic dermatitis in the formation of the skin barrier.//Consillium medicum. Pediatrics. 2017., №3.,-P.91-94.

РЕЗЮМЕ
АЛЛЕРГИЯГА ҚАШИ ДЕРМАТИТДА ЯНГИ 4%
КОМБИНАЦИЯЛАНГАН МАЛҲАМНИНГ ХУСУСИЯТИНИ
АНИҚЛАШ.

**Хатамов Хайрулла Мусурмонович¹, Суяров Акрам Амиркулович¹,
Киреев Вадим Владимирович¹, Фозилжонова Малика Шухратовна²**
*ЎзФА иммунология ва геномика институти., Тошкент фармацевтика
институти.*

Doctorhatomov@mail.ru

Контактли алергик дерматит 2,4-динитрохлорбензолнинг 5% спиртово-ацетонли эритмаси билан денгиз чўчкачаларининг терисида чақирилди. Ҳайвонларнинг терисига контактли алергик дерматит икки кун давоида 1 мартадан терисига суртилгандан кейин сутка ўтиб, учбўлакли қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизил миянинг қуруқ экстрактининг қўшма комбинацияланган 4% суртмаси 11 кун давоида кунига бир мартадан суртилди. 11 кун давоида теридаги ўзгаришлар визуал кузатилди, тери бурмалари эса микрометр ёрдамида ўлчаниб, маҳаллий ҳарорат эса электрон термометр ёрдамида ўлчаниб борилди.

Маҳаллий учбўлакли қорақиз ўтининг қуюқ экстракти ҳамда қизил миянинг қуруқ экстрактининг қўшма комбинацияланган 4% гидрофоб асосли суртмаси контактли алергик дерматитни даволашда самарадор таъсир қилиши аниқланди.

Калит сўзлар: 2,4-динитрохлорбензол, гидрофоб асосли суртма, гиперемия, шиш, эксперимент.

SUMMARY
**DETERMINATION OF ANTI-ALLERGIC PROPERTIES OF A
NEW-4% COMBINED OINTMENT IN CONTACT ALLERGIC
DERMATITIS.**

**Khatamov Khairulla Musurmonovich¹, Suyarov Akram
Amirkulovich¹, Kireev Vadim Vladimirovich¹, Fozilzhonova Malika
Shukhratovna².**

*Institute of Human Immunology and Genomics, Academy of Sciences of
the Republic of Uzbekistan, Tashkent Pharmaceutical Institute of the Ministry of
Health of the Republic of Uzbekistan.*

Doctorhatomov@mail.ru

Allergic contact dermatitis was caused by the double application of 5% alcohol-acetone 2,4-dinitrochlorobenzene on the skin of guinea pigs. One day after the second application of the allergen, animals with allergic contact dermatitis were treated with a 4% combined ointment of a thick extract of a series of tripartite and dry licorice root extract. Within 11 days, skin changes were visually observed, the thickness of the skin fold was measured using a micrometer and local temperature using an electronic thermometer.

It was found that the use of a 4% combined drug in the form of an ointment obtained from a thick extract of a series of tripartite and dry extract of licorice roots from local raw materials on a hydrophobic basis, is effective in the treatment of contact allergic dermatitis in the experiment.

Key words: 2,4-dinitrochlorobenzene, hydrophobic ointment, hyperemia, edema, experiment.

УДК: 636:636.084.4:591.13

ТУРЛИ ОЗИҚЛАНИШ ТИПЛАРИ РАЦИОНЛАРИ БИЛАН ОЗИҚЛАНТИРИШНИНГ СИГИРЛАРНИ ГЕМАТОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИ ВА РЕЗИСТЕНТЛИГИГА ТАЪСИРИ

Хўжанова Латофат Абсаломовна., Ражамурадов Зайниддин
Туропович., Камоллиддинов Ғуломжон Хайрулла ўғли.

Самарқанд ветеринария тиббиёт институти.

rajamurodov@samdu.uz

Калит сўзлар. Кон зардоби, эритроцитлар, лейкоцитлар, гемоглобин, оксил, бактериоцитлар.

Кириш. Хорижий мамлакатлардан келтириладиган юқори маҳсулдор сигирларнинг мамлакатимизга келтирилишидан кузланган асосий мақсад, сигирларни саноат асосидаги комплексларда ўрчитиш давомида уларнинг юқори маҳсулдорлигини, маҳсулот сифатини сақлаб қолиш, улар организмнинг ташқи муҳитнинг салбий омиллари таъсирига чидамлик қобилиятини шакллантириш зарур бўлса ошириш ва саноат технологияларига мослашган ҳайвонлар подасини яратишдан иборат бўлган, чунки юқори резистентликка эга ҳайвонларни шакллантириш жуда кўплаб зарарли омиллар таъсирига чидамли бўлган подани яратиш имкониятини оширади ва таъминлайди [Филиппова ва бошқ., 2017]..

Юқорида қўйилган мақсадга эришиши мақсадида, урчитилаётган сигирлардан соғлом бўзоқлар олиш, уларнинг ҳаётчанлигини таъминлаш, юқори маҳсулдорлигини таъминлаш ва уни сақлаб қолиш учун сигирлар организмнинг эҳтиёжини қоплаш имкониятига эга бўлган, технологияларни ишлаб чиқаришга жорий этиш йўли билан ташқи муҳитнинг ноқулай омиллари таъсирига чидамлигини шакллантириш учун мақсадли ёндошув муҳим жой эгаллайди,

Деҳқон ва фермерлик хўжалиқларидаги чорва молларини озиқалар билан етарлича таъминланмаслиги, энергия, оксил ва бошқа тўйимли моддаларнинг тақчиллиги, ҳайвонларнинг яшаш шароитининг ёмонлашуви маҳсулдорликнинг ва резистентликнинг пасайиб кетишининг объектив омилларининг асосий сабабларидан бўлиб қолаверади [Т.И. Бежинарь, -2005].

Юқори маҳсулдор сут йўналишидаги ҳайвонлар организмнинг табиий чидамлиги ва унинг кўрсаткичларини ҳайвонлар маҳсулотларининг сифатий кўрсаткичларига боғлиқлигини ўрганиш бўйича Т.И. Бежинарь [3], Е.А. Дуванова [7], Р.Р. Гизатуллин [5], Р.А.

Асрутдинова [2] каби олимларнинг ишлари мавжуд бўлсада Ўзбекистоннинг экстремал шароитида бу йўналишда тадқиқотлар ишларини учратмадик.

Ишининг мақсади. Тадқиқот ишининг асосий мақсади хориждан келтирилган сизирларнинг янги шароитга мослашиш даврида турли (силосли, сенажли) озиқланиш типидagi рационлар билан озиқлантиришнинг улар организмнинг гематологик, биокимёвий ва табиий чидамлилиги кўрсаткичларига таъсирини ўрганишдан иборат бўлди.

Мақсадга эришиш учун қўйидаги аниқ вазифаларни бажариш режалаштирилди:

1. Силосли ва сенажли типдаги рационлар билан озиқлантириш давридаги сизирлар қонининг гематологик кўрсаткичларини таҳлил қилиш;

2. Қон зардобидаги умумий оқсил ва унинг фракцияларига озиқланиш типларининг таъсирини таҳлил қилиш ҳамда сизирлар организмнинг табиий чидамлилиги даражасини изоҳловчи қон зардобиди кўрсаткичларини таҳлил қилиш ва ҳайвонларни табиий чидамлилигини юқори даражада таъминлаб берувчи озиқланиш типини аниқлаш вазифалари қўйилди.

Сизирларнинг тирик массаси, мутлоқ бир кеча кундузлик ва нисбатан ўсиши ҳақидаги маълумотлар миқдорий характерга эга бўлган кўрсаткичлар, лекин организмнинг ривожланиши фақатгина миқдорий кўрсаткичлардан иборат бўлмай балки сифатий мақомга эга бўлган кўрсаткичларнинг йиғиндиси, ҳайвонларнинг маҳсулдорлигини таъминлаб беради, шу боис қоннинг биокимёвий, морфологик ва иммунологик кўрсаткичлари ўрганилди.

Қон таркибини ўрганишнинг муҳимлиги шундан иборатки, унинг ҳайвонлар организми билан ташқи муҳит орасидаги алмаштириб бўлмайдиган роли унинг бириктирувчи (боғловчи) муҳит бўлиб хизмат қилишидир. Шу боис, қон организмнинг барча органлари ва тўқималари билан доимий равишда алоқада бўлади ва унинг ҳаёт фаолияти жараёнлари давомида кўзатиладиган ўзгаришларни ўзида акс эттириши тўфайли, у текширишлар олиб бориш учун энг қўлай тизим бўлиб ҳисобланади.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Турли озиқланиш типлари рационлари билан озиқлантирилган сизирларнинг табиий чидамлилигини ҳисобга олишда қўйидаги усуллардан фойдаланилди:

Қон зардобидаги умумий оқсилнинг концентрациясини рефрактометр ёрдамида рефрактометрик, шакли элементларни умумий миқдорини умумқабул қилинган-микроскоп остида Горяев саноқ туридан ,гемоглобинлар концентрацияси – Сали гемометридан, оқсил фракциялари миқдорини нефелометрик ва О.В. Смирнов, Т.А. Кузьминлар томонидан тавсия қилинган] фотонезелометрик усуллар ёрдамида аниқланди.

Лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги одатда, фагоцитозда фаол иштирок этган лейкоцитлар миқдорининг, нейтрофилли лейкоцитларда саналган

умумий миқдорига нисбатан, фойизли кўрсаткичи билан белгиланади.

Икки мартадан бажарилган тадқиқотлардан олинган рақамли маълумотлар Е.К.Меркурьева [11] усули бўйича математик жиҳатдан қайта ишланди.

Олинган натижалар. Гематологик кўрсаткичларни ўрганишда ҳар бирида 6 бошдан аналог бўлган назорат ва тажриба гуруҳлари сигирларида уларнинг бўйунтуруқ венасидан эрталабки озиклантиришгача олинган қон намуналаридан фойдаланилди.

Сигирлар қонидаги эритроцитларнинг миқдорий аҳамиятини қиёслаш натижасида шуни қайд қилиш мумкинки, улар 6,2-6,5 млн/мм³ да ўзгариб турди, қайсики улар физиологик норма чегарасидаги аҳамиятга эга бўлган кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди. Бу эса, сенаж билан озиклантирилган сигирларнинг қонидаги қизил қон таначалари назорат гуруҳига нисбатан 8,1 % га юқори бўлишини кўрсатди(1-жадвал).

1-жадвал

Сигирларнинг гематологик кўрсаткичлари %, (n=6)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар		Назоратга нисбатан % ҳисобида
	Назорат	Тажриба	
Гемоглобин,г/л	104,1±3,2	118,8±4,1*	14,1
Эритроцитлар, млн/мм ³	6,2±0,1	6,7±0,2*	8,1
Лейкоцитлар, минг/ мм ³	7,3±0,1	7,5±0,1	2,5

Маълумки, қоннинг нафас функциялари, одатда эритроцитлардаги гемоглобиннинг концентрацияси билан аниқланади. Сенаж типидagi озикланиш рационлари билан озиклантирилган сигирларнинг қонидаги эритроцитлар таркибидаги гемоглобинни даражаси бўйича назорат гуруҳига нисбатан анча юқори 14,1% га юқори эканлиги аниқланди.

Лейкоцитлар организмда маълум функцияларни бажаради, ва уларнинг асосий функцияси хўжайин организмни химоя қилишдир. Уларнинг миқдорини аниқлаш ташқи муҳитнинг озикланиш, сақлаш ва бошқа омилларининг таъсирига нисбатан организмда юзага келадиган реактивлик қобилиятини ўрганиш учун жуда муҳим.

Солиштирилаётган тажрибадаги ҳар иккала гуруҳлар ҳайвонлари қонидаги оқ қон таначаларининг миқдорий маълумотларнинг таҳлили натижасида шу нарса аниқландики, ҳар иккала гуруҳларда ҳам деярлик бир хил бўлишини аниқланди. Гуруҳлар орасидаги фарқлар 1,5 дан 3,0% гача ўзгариб туришини кўрсатди. Солиштирилаётган турли озикланиш типлари рационлари билан озиклантирилган сигирлар қонининг морфологик таркибига умумий баҳо беришда, шаклли элементлар ва

гемоглобиннинг миқдори физиологик норма чегараси доирасида бўлганлигини қайд этишимиз зарур.

Маълумки, ҳайвонлар организмнинг тўқима ва ҳўжараларининг таркибига кирувчи компонентлар орасида оқсиллар фавқулодда муҳим рол ўйнайди, оқсиллар тирик организмларни ўсиш ва ривожланишини таъминлаб берувчи пластик материал бўлиб хизмат қилади, глобулинлар эса ҳайвонлар организмнинг ҳимоя – мослашиш функцияларини шаклланишида бевосита иштирок этади.

Турли озиқланиш типлари рационлари билан озиқлантирилган сигирлар қон зардобининг оқсилли таркиби ўрганилганида солиштирилаётган назорат ва тажриба гуруҳлари сигирлари қон зардобининг ўрганилган кўрсаткичлари бўйича маълум даражадаги фарқ бўлиши кузатилди.

2-жадвал

Тажрибадаги сигирлар қон зардобининг оқсилли таркиби, г/л, (n=6)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар		Назоратга нисбатан % ҳисобида
	Назорат	Тажриба	
Умумий оқсил	74,1±0,9	83,6±1,2**	12.8
Альбуминлар	43,1±1,09	30,04±1,12	-30.4
Глобулинлар, жами	31,0± 0,2	53,2±0,5**	71.6
α, %	23.0	22,4	-3.5
β,%	36,8	35,3	-4
γ,%	40,2	42,3	5.2
Оқсил индекси, А/Г	1.56	0,88	-56.4

Сенаж типдаги озиқланиш рационлари билан озиқлантирилган сигирларнинг қон зардобидagi умумий оқсилларнинг концентрацияси силосли тип билан озиқлантирилган назорат гуруҳи сигирларниқидан ишончли равишда (12,8% га) устунлиги билан ажралиб туриши кузатилди. Аммо, силосли типдаги рацион билан озиқлантирилган назорат гуруҳи сигирларида аксинча альбуминларнинг миқдори тажриба гуруҳидагига нисбатан 30,4% га юқори бўлиши кўзатилди бу ҳолат бизнинг назаримизда сенажни таркибидagi протеиннинг миқдори силосни таркибидagидан ортиқ бўлганлиги билан узвий бўлиши мумкин.

Худди шундай ечимга эга бўлган натижалар А.Н. Головнев[4.- 2009.- с.51-54], Х. Амерхановлар[1.- 2010. № 8. С 2 - 5] томонидан олиб борилган текширишларда ҳам олинган.

Қон зардобидagi альбуминлар миқдорининг ўзгариши бевосита организмда кечаётган моддалар алмашинувининг жадаллиги билан боғлиқ, айрим муаллифларнинг таъкидлашларича зардоб таркибидagi альбуминлар даражаси қанча юқори бўлса, янги шароитлар омиллари таъсирига мослашиш жараёни шунча юқори бўлади.

Қон зардоби оқсиллари орасида муҳим биологик функцияларни бажарувчи -глобулинлар фракцияси асосий эътиборни жалб қилади. Бу фракциясини ташкил қилувчи оқсилларнинг қон зардобидаги даражаси, янги шароитга мослашаётган, ўсаётган ҳайвонларни бўлғуси маҳсулдорлигини ва организмнинг ҳимоя кучини аниқлайди.

Ҳайвонлар организмни ҳимояловчи гуморал ва ҳўжайравий омилларнинг (ҚЗЛФ, ҚЗБФ ва ҚФФ) кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш шўни кўрсатдики, сенажли типга мансуб рацион билан озиклантирилган тажриба гуруҳи сигирларининг қон зардоби назорат гуруҳи (силосли тип) сигирлари қон зардобидан бактерицидлик, лизоцимли ва фагоцитар фаолликлари мос ҳолда 5,1., 2,1 ва 9,5% га юқори бўлганлигини кўрсатди (3-жадвал).

3-жадвал

Тажрибадаги сигирлар табиий чидамлилигининг кўрсаткичлари, %, (n=6)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар		Назоратга нисбатан % ҳисобида
	Назорат	Тажриба	
ҚЗЛФ	29,9±0,44	31,4± 0,72	5,1
ҚЗБФ	63,0±0,82	64,3±0,60	2,1
ҚФФ	32,6±0,43	35,70±0.41	9,5

Қоннинг бактерицидлик фаоллигининг даражаси сигирлар организмнинг резистентлигини барча гуморал омилларининг фаоллигига боғлиқ ҳолда, организмдаги барча микроорганизмларнинг ўсишини тўхтатиш ва йўқотилиш қобилияти ҳақида гап юритиш имконини беради, шунга асосан сенаж билан озиклантирилган сигирларда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлганлигини қайд этамиз.

Лизоцимли фаоллик эса фагоцитоз билан узвий боғлиқ ва у фермент сифатида парчаланган лейкоцитлардан доимий равишда қонга тушиб туради ва микроблар таналарини ўраб турувчи пустлоқнинг таркибига кирувчи полисахаридларни парчаланишини таъминлайди ва организмнинг ҳимоя кучларини фаоллаштиради[3.- 2007.- 22 с.]. Бу борада ҳам фаоллик тажриба гуруҳи сигирлари тарафида бўлиши қайд этилди ва назорат гуруҳига нисбатан 5,1 % га устун эканлиги аниқланди.

Турли типдаги озикланиш рационлари билан озиклантирилган сигирларнинг қон зардобидаги иммунитетнинг ҳўжайравий кўрсаткичлари даражаси қиёсланганида тажриба гуруҳи сигирлари зардобининг фагоцитар фаоллиги назорат гуруҳи сигирлариникидан юқори аҳамиятга эга эканлиги қайд қилинди.

ХУЛОСА. Юқорида қайд қилинганларнинг барчаси хориждан келтирилган сигирларнинг мослашиш даврида сенажли типдаги озикланиш рационлари билан озиклантириш силосли тип рационларига нисбатан, сигирлар қонидаги морфологик кўрсаткичларнинг физиологик

норма чегарасида сақланишини, қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичларини меъёрлашувини ва табиий чидамлилиқ кўрсаткичларини маълум даражада юқори бўлишини таъминлайди.

Фойданалинган адабиётлар

1. Амерханов Х. Племенная база молочного и мясного скотоводства Российской Федерации и перспективы ее развития // Молочное и мясное скотоводство. 2010. № 8. С 2 - 5.
2. Бежинарь Т.И. Естественная резистентность телок // Троицк. 2005. С. 210.
3. Гизатуллин Р.Р. Влияние натрия сульфата на естественную резистентность организма при отравлении животных солями тяжелых металлов:// автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. биол. наук (ФГУ «Федеральный центр токсикологических и радиационной безопасности животных») Казань. 2007.- 22 с.
4. Головнев, А.Н. Пути повышения продуктивности тонкорунного овцеводства в Ростовской области /Ю.А.Колосов, А.С.Дегтярь, А.Н.Головнев// Овцы, козы, шерстное дело. - Ставрополь-2009.-с.51-54.
5. Карпюк С.А. Определение белковых фракций в сыворотке крови экспресс-методом // Лабораторное дело. 1962. С. 33 - 36.
6. Меркурьева Е.К., Шангин-Березовский Г.Н. Генетика с основами биометрии.// М.: «Колос». 1983. 400 с.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ КОРМЛЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ПИТАНИЯ НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И УСТОЙЧИВОСТЬ КОРОВ

Хужанова Латофат Абсаломовна., Ражамурадов Зайниддин Туропович., Камоллиддинов Гуломжон Хайрулла угли.
Самаркандский ветеринарный медицинский институт.

rajamurodov@samdu.uz

Экспериментальные опыты по исследованию влияния силосного и сенажного типа кормления у лактирующих коров осуществляли в условиях молочного комплекса «Чортут» Самаркандского вилоята. Были сформированы две группы коров голштинской породы по 6 голов в каждой группе. Животные контрольной группы получали силосного типа рацион, а коровы опытной группы сенажного типа рацион. Определены количества потребленных питательных веществ из сравниваемых рационов и их влияние на показатели рубцового содержимого, благодаря результатам собственных биохимических анализов. Контроль над процессами пищеварения и обмена веществ осуществляли на основе показателей рубцовой жидкости, взятой у животных через три часа после кормления при помощи пищевого зонда по методике В.П.Дегтярева и А.С.Козлова[1974]. Основные показатели содержимого рубца находились в пределах нормы, характерной для высокопродуктивных животных.

Наряду с изучением процессов пищеварения у коров, были изучены изменение количества форменных элементов, концентрации гемоглобина и фагоцитарные активности крови и в сыворотки крови определены количества общего белка и её альбуминовые и глобулиновые фракции, а также лизоцимные и бактерицидные активности лейкоцитов в сыворотки крови для выяснение роли сравниваемых рационов различного типа питания на показатели естественные резистентности организма коровы. По результатам опытов установлено, что использование в кормлении высокопродуктивных коров рационов сенажного типа, обеспечивает повышение содержания форменных элементов крови, уровень общего белка и её фракции в и наряду с этим увеличивает лизоцимные, бактерицидные и фагоцитарные активности в сыворотки крови животных.

Ключевые слова: Сыворотки крови, эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, белок, бактерициды.

SUMMARY

INFLUENCE OF FEEDING WITH DIFFERENT TYPES OF FOOD ON HEMATOLOGICAL INDICATORS AND STABILITY OF COWS

Khuzhanova Latofat Absalomovna., Razhamuradov Zainiddin Turopovich., Kamolliddinov Fulomzhon Khayrulla ugli.

Samarkand Veterinary Medical Institute

rajamurodov@samdu.uz

Experimental experiments on the influence of silage and haylage type of feeding in lactating cows were carried out in the conditions of the dairy complex "Chortut" of the Samarkand viloyat. Two groups of Holstein cows were formed with 6 heads in each group. Animals of the control group received a silage-type diet, and cows of the experimental group received a haylage-type diet. The amounts of nutrients consumed from the compared diets and their influence on the indicators of scar content were determined, thanks to the results of their own biochemical analyses. Control over the processes of digestion and metabolism was carried out on the basis of indicators of scar fluid taken from animals three hours after feeding with the help of a food probe using the method of V. p. Degtyarev and A. S. Kozlov[1974]. The main indicators of scar content were within the normal range typical for highly productive animals. Along with the study of digestive processes in cows, changes in the number of shaped elements, hemoglobin concentration and phagocytic activity of blood and serum determined the amount of total protein and its albumin and globulin fractions, as well as lysozyme and bactericidal activity of white blood cells in the blood serum to determine the role of compared diets of different types of nutrition on indicators of natural resistance of the cow's body. According to the results of experiments, it was found that the use of haylage-type diets in feeding highly productive cows provides an increase in the content of uniform blood elements, the level of total protein and its b fraction, and along with this increases lysozyme, bactericidal and phagocytic activities in animal blood serum.

Keywords: Blood serum, red blood cells, white blood cells, hemoglobin, protein, bactericides.

ЧЎКИШ ҲОЛАТЛАРИНИНГ СУД-ТИББИЙ АСПЕКТЛАРИ
Шодиев Гафур Баротович., Райимов Сабир Задибекович., Каримова
Раъно Адамбаевна., Ботиров Толиб Кулдошевич., Пўлатов Музаффар
Махаматжонович., Норов Алишер Турсунмуротович.

Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий марказининг

Тошкент вилоят филиали.

toshvilsteb@mail.ru

Калит сўзлар: суд-тиббий экспертиза, чўкиш, механик асфиксия.

Долзарблиги. Чўкиш – инсоннинг суюқликка тўлиқ ёки қисман ботиши ва суюқлик таъсирида ҳаёт учун муҳим аъзолар функциясининг ўткир бузилиши билан кечган зўраки ўлим туридир.

Ҳозирги пайтда чўкишнинг 4 та асосий турлари фарқланади: 1) аспирацион; 2) асфиктик (спастик); 3) рефлектор (синкопал); 4) аралаш.

Аспирацион чўкиш нафас йўллари ва ўпка альвеолаларининг сувга тўлиши билан кечади.

Асфиктик чўкиш нафас тешикларининг сув билан беркилиши ва ҳикилдоқ рецепторларининг таъсирланиши натижасида турғун ларингоспазм вужудга келиши сабаблиюзага келади.

Рефлектор чўкиш одам сувга тушган заҳоти юзага келган периферик қон томир спазми фонида юрак ва нафаснинг бирламчи рефлектор тўхташидан ўлим юз бериши билан характерланади. Бу турдаги чўкиш юрак ва ўпкаларда патологик ўзгаришлар бўлган ҳолатларда совуқ сувнинг тери, ҳикилдоқ, халқум, ўрта кулоқ бўшлиғи (кулоқ пардасидадефект бўлганда) рецепторларига таъсири ҳамда организмнинг сув ҳавзасига аллергия реакциясидан ривожланиши мумкин.

Аралаш турдаги чўкиш ларингоспазм билан бошланиб, ларингоспазм йўқолганидан кейин суюқлик ўпкаларга тушади.

Адабиётлар маълумотларига кўра, чўкишнинг маълум бир тури юз беришида ҳавзадаги сувнинг ҳарорати, ташқи муҳит ҳарорати билан сув ҳарорати ўртасидаги кескин фарқ, жинс, ёш ва организмда алкоголь мавжудлиги аҳамиятга эга[1, 2, 3, 4, 5].

РСТЭИАМ Тошкент вилоят филиалида 2018 йилда текширилган зўраки ўлим ҳолларининг 10% механик асфиксиядан юз берган бўлиб, уларнинг 24% ни чўкиш натижасида келиб чиққан ўлим ташкил қилган.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Тошкент вилояти туманлари кесимида 2018 йил октябр-декабр ва 2019 йил январь-сентябрь ойларида чўкиш ҳолатларида ўтказилган 202 та экспертиза хулосалари таҳлил этилди. Таҳлил жараёнида чўкиш турларига таъсир қилиши мумкин бўлган сабаблар - ҳавзадаги сувнинг ўртача ҳарорати, ташқи муҳит ҳарорати билан сув ҳарорати ўртасидаги фарқ, жинс, ёш ва организмда алкоголь таъсирлари ўрганилди.

Тошкент вилояти жойлашган сув ҳавзалари ҳарорати бевосита боғлиқ бўлган 4 та географик ҳудудларга ажратилиб, ўрганилди: сув ҳарорати жуда паст бўлган тоғли ҳудуд (Бўстонлик, Паркент, Оҳангарон

туманлари ва Ангрэн, Олмалик шаҳарлари), сув ҳарорати паст бўлган Чирчиқ дарёсининг юқори қисми (Чирчиқ шаҳри, Юқори Чирчиқ ва Қибрай туманлари), сув ҳарорати ўртача бўлган Чирчиқ дарёсининг ўрта қисми (Ўрта Чирчиқ, Тошкент ва Зангиота туманлари), сув ҳарорати нисбатан юқори бўлган Чирчиқ дарёсининг қуйи қисми (Оққўрғон, Чиноз, Қуйи Чирчиқ, Пскент, Бўка ва Бекобод туманлари).

Тадқиқот натижалари. Экспертиза хулосаларини ўрганиш жараёнида асосан чўкишнинг – чин (27,6%), асфиктик (67,2%) ва аралаш (5,2%) турлари аниқланди. Рефлектор чўкиш қайд этилмади.

Чўкиш ҳоллари йил фасллари бўйича асосан ёз ойларига (диаграмма 1) тўғри келди (57%).

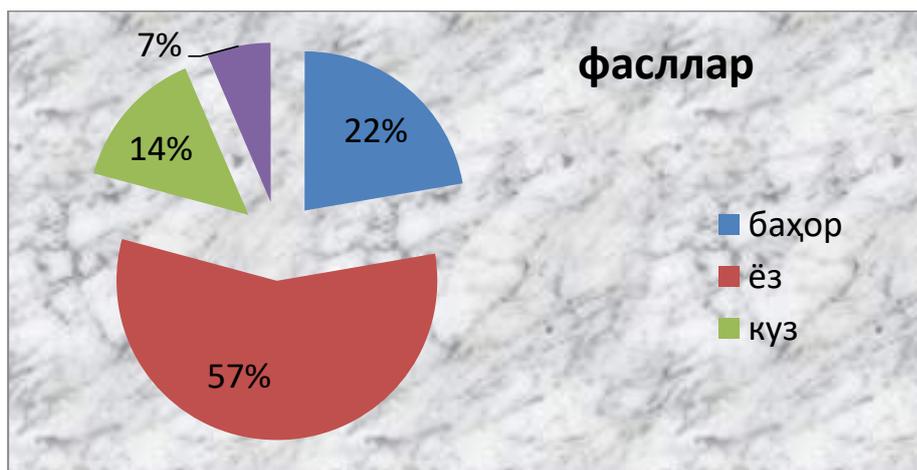


Диаграмма 1. Чўкиш ҳолларининг фасллар кесимидаги кўрсаткичи

Ёш бўйича таҳлилда ЖССТ таснифи асос қилиб олиниб ўрганилди: болалик - 1-12, ўсмирлик – 13-17, ёшлик – 18-44, ўрта ёш – 45-59, кексалик – 60-74, қарилик – 75-90, узоқ умр кўрувчилар – 90 ёшдан катта. Ёш кесимида чўкиш ҳоллари асосан болалар (24,5%) ва ёшларда (36,6%) кўпроқ кузатилди (диаграмма 2).

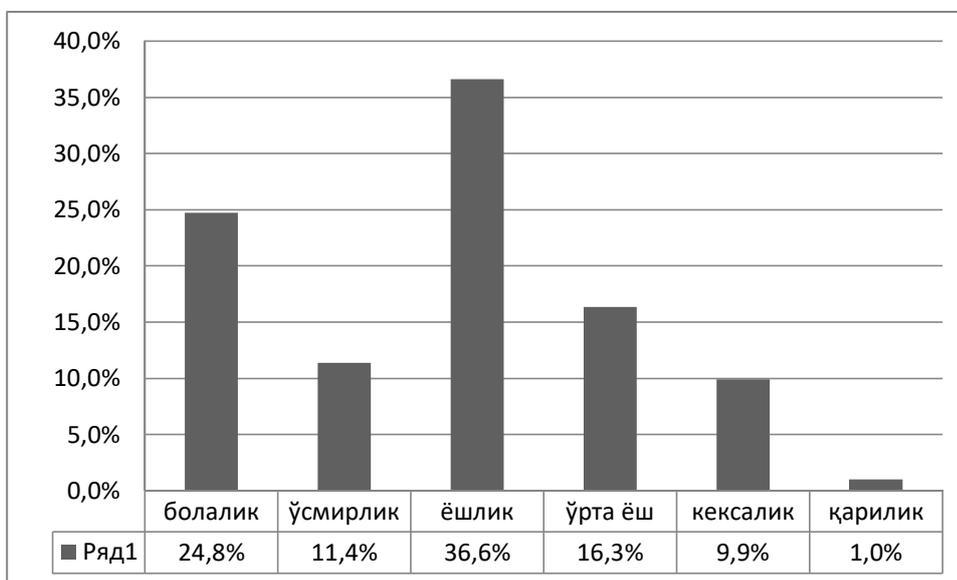


Диаграмма 2. Чўкишнинг ёш бўйича тарқалиши

Чўкиш натижасида вафот этган шахсларнинг 78,2% ни эркак, 21,8% ни аёл жинсига мансуб шахслар ташкил қилган (диаграмма 3).

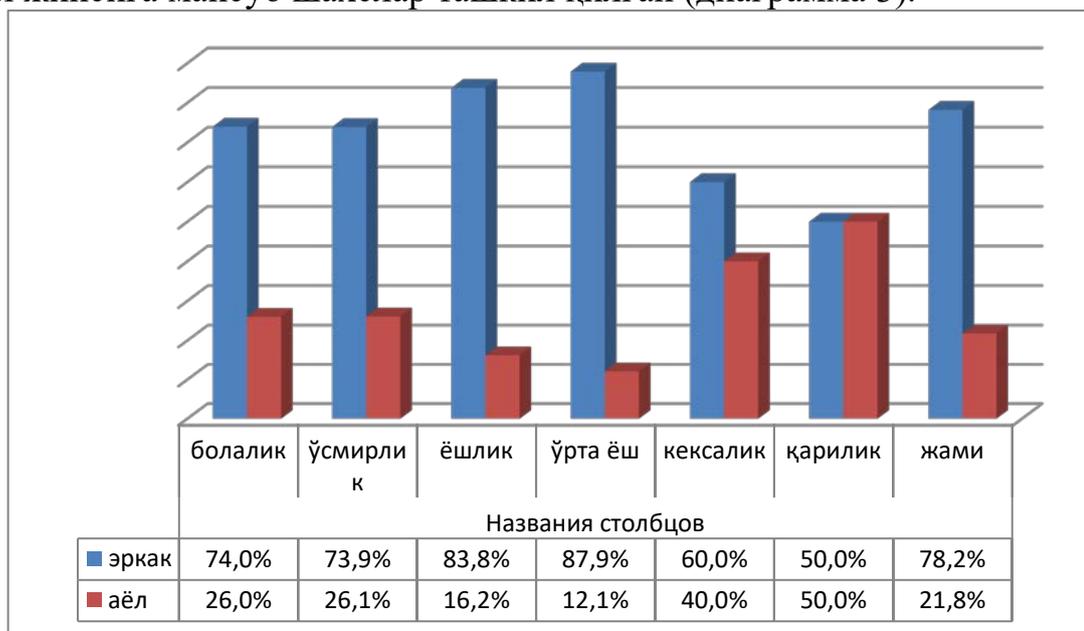


Диаграмма 3. Чўкиш ҳолатларининг ёш ва жинсга нисбатан тарқалиши

Чўкиш ҳолатларини ўрганиш чўкишнинг асфиктик чўкиш(73%) вилоят ҳудудида энг кенг тарқалганлигини кўрсатди (диаграмма 4).

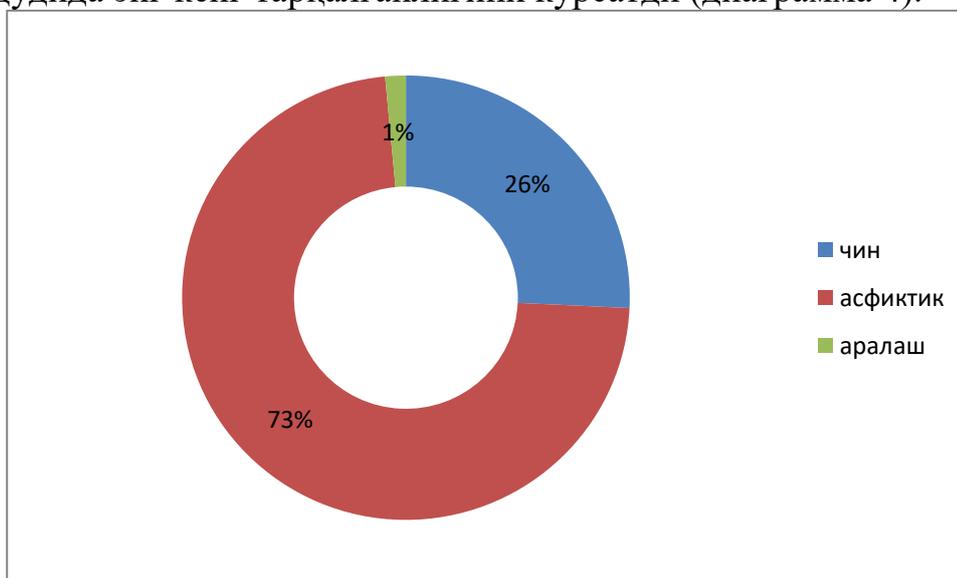


Диаграмма 4. Чўкиш турлари бўйича нисбат

Махсус адабиётларда чўкишнинг асфиктик тури болаларда, ҳавзадаги сув совуқ бўлган ва алкоғол мастлик ҳолларида кўпроқ учраши кўрсатилган.

Чўкишнинг бу тури юзага келишида сув ҳавзасининг географик жойлашуви васув ҳарорати билан алоқасини ўрганишда маълум бир боғлиқлик аниқланди, яънисув ҳавзасидаги сувнинг ҳарорати пастлиги билан асфиктик чўкиш ўртасида тўғри пропорционаллик мавжудлигини кўрсатди (диаграмма 5).

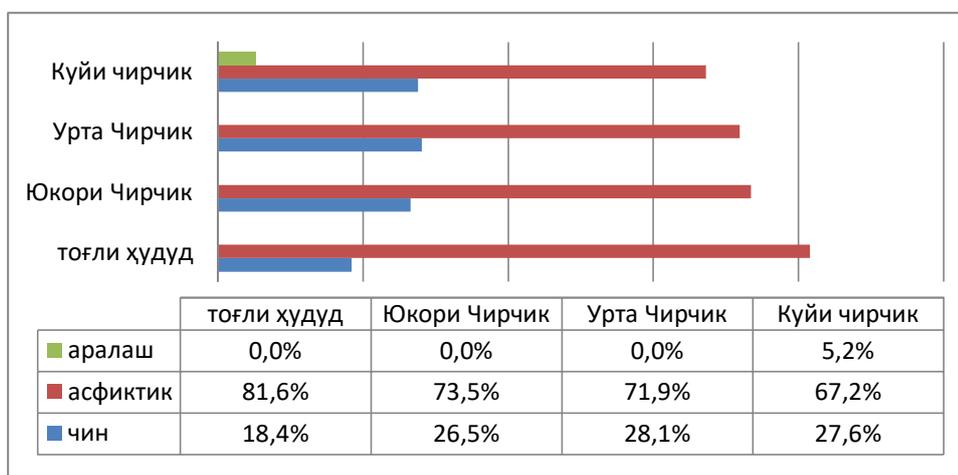


Диаграмма 5. Ҳудудлар ва чўкиш турлари ўртасидаги боғлиқлик

Организмда алкоголь мавжудлиги ва чўкиш турлари ўртасида қатъий боғлиқлик аниқланмади, аммо ўртача алкоголь мастликда чўкишнинг асфиктик тури улуши ошиши (85%), оғир алкоголь мастликда эса чўкишнинг бу турининг улуши камайиши (57,1%) кузатилди (диаграмма б).

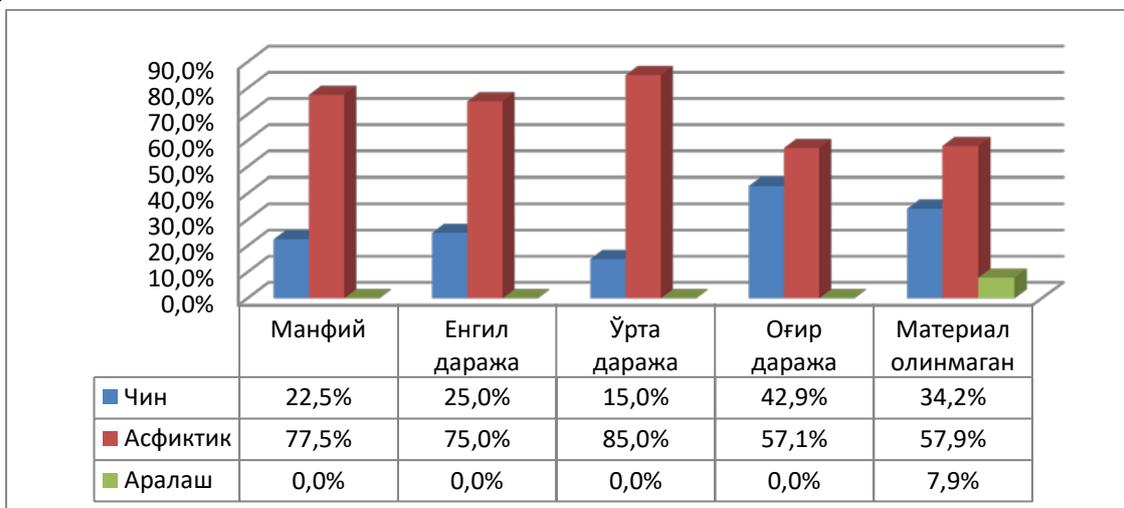


Диаграмма 6. Чўкиш турлари ва алкоголь мастлик ўртасидаги боғлиқлик

ХУЛОСА. 1. Тошкент вилояти ҳудудида чўкиш ҳоллари кутилганидек, ёз фаслида энг кўп кузатилди (73%).

2. Вилоятда чўкишдан ўлим асосан эркакларда (78,2%), ёш бўйича эса кўпроқ болалик (24,5%) ва ёшлик (36,6%) даврларида учрайди.

3. Вилоят ҳудудида асфиктик чўкиш тури энг кенг тарқалганлиги (73%) ва бу кўрсаткич сув ҳароратига бевосита боғлиқлигини кўрсатди. Сув ҳарорати жуда паст бўлган тоғли ҳудудда – 81,6%, ҳарорат паст ҳудудда – 73,5%, ҳарорат ўртача ҳудудда – 71,9%, ҳарорат нисбатан юқори ҳудудда – 67,2% ҳолларда асфиктик чўкиш аниқланди.

4. Организмда алкоголь мавжудлиги ва асфиктик чўкиш ўртасида қатъий боғлиқлик аниқланмади, аммо мастлик даражасига нисбатан боғлиқлик кузатилди, яъни асфиктик чўкиш улуши ўрта даражадаги мастликда ошиши - 85%, оғир даражадаги алкоголь мастликда камайиши -

57,1% кузатилди. Чўкишнинг маълум бир тури вужудга келишида алкоголь таъсири аниқлаш учун бу масалани чуқурроқ ўрганиш талаб этилади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Горбунов Н.С. и др. Диагностика обстоятельств утопления // В мире научных открытий. –2014. –№ 4.1 (52). –С. 458471.

2. Жульжик Е. А. Диагностика утопления в современной судебной медицине// Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2015. – № 4 (апрель) – С. 191–195.

3.Потёмкин А.М., Солохин Е.В., Горностаев Д.В. Судебно-медицинская оценка случаев утопления в ванне // Судебно-медицинская экспертиза. –2013. –Т. 56. –№ 1. –С. 31–34.

4. Светлаков А.В., Давыдова З.В. Термин «утопление» в судебной медицине // Проблемы экспертизы в медицине. –2012. –Т. 12. –№ 3–4 (47–48). –С. 37–38.

5. Хлуднева Н.В. и др. Патологоанатомические механизмы утопления и планктоноскопический метод диагностики типов утопления// Медицинская экспертиза и право. –2012. –№ 3. –С. 18–20.

РЕЗЮМЕ

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ СЛУЧАЕВ УТОПЛЕНИЯ.

Шодиев Гафур Баротович., Райимов Сабир Задибекович., Каримова Раъно Адамбаевна., Ботиров Толиб Кулдошевич., Пулатов Музаффар Махаматжонович., Норов Алишер Турсунмуротович.

Ташкентский областной филиал Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы.

toshvilsteb@mail.ru

Статья посвящена условиям возникновения типов утопления, наблюдаемых в Ташкентской области, в зависимости от пола, возраста, алкоголя в крови и сезонов года.

Ключевые слова: Судебно-медицинская экспертиза, утопление, механическая асфиксия.

SUMMARY

FORENSIC ASPECTS OF DROWNING CASES.

Shodiyev Gafur Barotovich., Rayimov Sabir Zadibekovich., Karimova Rano Adambaевна., Botirov Tolib Kuldoshevich., Pulatov Muzaffar Mahamatjonovich., Norov Alisher Tursunmurotovich.

Tashkent Regional Branch of the Republican Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination.

toshvilsteb@mail.ru

The article is devoted to the conditions of occurrence of drowning types observed in the Tashkent region, their depends on sex, age, blood alcohol and water temperature in the reservoir.

Keywords: Forensic medical examination, drowning, mechanic asphyxia.

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОК «АМБРОЛ» МЕТОДАМИ
IN VITRO И IN VIVO**

**Юнусова Халида Маннановна¹, Абдижалилова Зилола
Хикматуллаевна¹, Илхамова Наргиза Бахтияровна².**

Ташкентский фармацевтический институт., ООО «SAMO»

zilola.pharm@mail.ru

Ключевые слова: Биофармацевтические свойства, фармакологические свойства, острая токсичность, специфичность, биоэквивалентность, растворение; распадаемость.

Введение. Интерес к созданию генеритических лекарственных препаратов в последние годы растет. В связи с этим весьма актуальной является изучение доклинических исследований генеритических лекарственных препаратов. Выбор оптимальной стратегии клинических исследований позволит получить достаточную информацию об эффективности и безопасности лекарственного препарата для его последующей регистрации. [1,3].

Разработка новых лекарств является сложной, дорогой и достаточно трудоемкой в процессе, включающем доклинические испытания, применение новых лекарственных препаратов, клинические испытания и одобрение генерических лекарственных форм.

Вопрос о том, улучшает ли новое лекарство лечение воспаление верхних дыхательных путей у пациентов, в конечном итоге может быть решен только в клинических испытаниях. Однако из-за этических, медицинских и экономических ограничений и количества пациентов, имеющих право на клинические испытания, большая часть исследований должна проводиться в экспериментальных системах. На протяжении многих десятилетий исследователи экспериментальной терапии разрабатывали проверенные, надежные методы *in vitro* и *in vivo* для оценки ответа на лечение заболевание.

В данном сообщении приводятся результаты изучения фармакологических свойств рекомендуемого отхаркивающих свойств таблеток «Амбродол» методом *in vitro* и *in vivo*. Амброксол гидрохлорид обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием: стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета и выделение поверхностно-активного вещества (сурфактанта) в альвеолах и бронхах; нормализует нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. [9,10].

Цель исследований. Изучение препарата таблетки «Амброла» острой токсичности и определения качества препарата методом ***in vitro*** и ***in vivo***.

Объект исследований. Препарат «Амбродол», производства ООО «SAMO» Узбекистан, и препарат сравнения «Амбронол», производства

Marion Biotech Pvt.Ltd India

Материал и методы: Экспериментальное исследование по методу *in vitro* проводилось на приборе «Вращающаяся корзинка» включенный в ГФ XI. Для подбора оптимального значения pH растворяющей среды нами были использованы растворяющие среды с различными значениями pH. В качестве нейтральной - вода очищенная, кислой - 0,1 н раствор хлористоводородной кислоты и щелочной - 0,1 н раствор гидроксида натрия, которые были получены из ООО «SAMO». Распадаемости предлагаемых таблеток - прибора «ERWEKA ZT44» (Германия), прочности на истирание - прибора «ERWEKA ТВН30» (Германия), растворимости - «ERWEKA DT80» (Германия), остаточной влажности - «Kett» (Япония).

Острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением LD₅₀ и класса токсичности [1,7].

Вид и количество животных: эксперимент проводили на белых мышах в количестве 36 голов, массой тела 19 - 21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. Приготовление водных растворов: с целью изучения острой токсичности и определения LD₅₀, из сравниваемых препаратов приготовили 3% водный суспензия (1 таб + 1 мл H₂O).

Изучение биодоступности рекомендуемых таблеток в экспериментах *in vitro*

Нами проведено исследование таблеток амброксола гидрохлорида по тесту «Растворение». Для этих целей проведен анализ аналитических нормативных документов по данному тесту, сравнивали стандартные условия методов оценки скорости и полноты высвобождения амброксола гидрохлорида из таблеток. В методиках определения высвобождения амброксола гидрохлорида из таблеток по разным аналитическим нормативным документам выявлены некоторые различия, это – разные среды растворения, объем среды растворения, значительные различия имеются по времени высвобождения, который колеблется от 15 до 45 минут. Проводят в соответствии с требованиями ГФ XI, вып.2, с. 154, используя приборы типа «Вращающаяся корзинка» или «Лопастная мешалка». Среда растворения - вода, объем - 1000 мл, скорость вращения - 200 об/мин, время растворения - 45 мин. Для испытания в сосуд для растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу 100 мл, охлаждают и фильтруют через бумажный фильтр (ГОСТ 12026-76), отбрасывая первые порции фильтрата. Среда растворения- 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения – 30 мин. Через 30 мин отбирают 50 мл раствора с центра сосуда для растворения, фильтруют сквозь бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата [11].

Следует отметить, что при скорости вращения корзинки 100 об/мин концентрация действующих веществ перешедших в раствор за 45 минут, составляет более 75%, что отвечает требованиям ГФ XI [4,5]. Исходя из вышеизложенного, на основании результатов проводимых экспериментов

по изучению влияния рН среды на скорость растворения таблеток «Амброд» для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной и скорость вращения корзинки 100 об/мин. На основании результатов проводимых экспериментов методом *in vitro* по изучению влияния рН среды на скорость растворения рекомендуемых таблеток для дальнейших исследований нами рекомендовано использование нейтральной среды – воды очищенной. Наши результаты анализа показывают, что при скорости вращения корзинки 100 об/мин концентрация действующих веществ перешедших в раствор за 45 минут, составляет более 75%, что отвечает требованиям ГФ XI, что доказывает в подобных условиях наблюдается кинетика высвобождения активной субстанции по уравнению первого порядка. А также, полученные результаты показывают, что скорость растворения таблеток имеет прямо-пропорциональную связь со скоростью вращения корзинки.

Изучение фармакологических свойств рекомендуемых таблеток в экспериментах *in vivo*

Результаты исследования острой токсичности. Вид и количество животных: эксперимент проводили на белых мышах в количестве 36 голов, массой тела 19 - 21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. Приготовление водных растворов: с целью изучения острой токсичности и определения LD₅₀, из сравниваемых препаратов приготовили 3% водный суспензия (1 таб + 1 мл H₂O). *Проведение эксперимента:* эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях. В первой серии эксперимента белых мышей разделили на 3 групп по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутрижелудочно вводили 3% водный суспензия препарата «Амброд» — таблетки, производства ООО «SAMO» следующим образом:

- 1 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 600мг/кг (0,4 мл);
- 2 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 900 мг/кг (0,6 мл);
- 3 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 1200 мг/кг (0,8 мл);

Во второй серии эксперимента, аналогично белых мышей разделили на 3 групп по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутрижелудочно вводили 3% водный суспензия препарата «Амбронол», производства Marion Biotech Pvt.Ltd India следующим образом:

- 1 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 600мг/кг (0,4 мл);
- 2 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 900 мг/кг (0,6 мл);
- 3 группа (6 мышей) - *per os* в дозе 1200 мг/кг (0,8 мл);

Наблюдение: В первый день эксперимента за животными вели наблюдение ежечасно в условиях лаборатории, при этом регистрировали показатели внешнего вида (состояние шерсти, 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, у животных всех групп наблюдали за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, реакцией

на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [2.3].

1. При изучении острой токсичности препарата «Амброкс» — таблетки, производства ООО «САМО» были получены следующие данные:

1 группа (доза 600 мг/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, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 900 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, 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, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

3 группа (доза 1200 мг/кг) после введения у мышей наблюдалась кратковременная 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. Гибели мышей не наблюдалось (таблица №1).

Таблица №1

Определение острой токсичности «Амброл», ООО «SAMO» и производства «Амбронол», Marion Biotech Pvt.Ltd India

№	Вес, г	«Амброл», ООО «SAMO»				«АМБРОНОЛ», Marion Biotech Pvt.Ltd India			
		доза		Путь введения	Колво погибших мышей	доза		Путь введения	Колво погибших мышей
		мг/кг	мл			мг/кг	л		
1	19-21	600	0,4	Per os	0/6	600	0,4	Per os	0/6
2	19-21	900	0,6	Per os	0/6	900	0,6	Per os	0/6
3	19-21	1200	0,8	Per os	0/6	1200	0,8	Per os	0/6
I-D50		>1200 мг / кг							

Аналогичные данные были получены при изучении острой токсичности препарата «АМБРОНОЛ» таблетки, производства Marion Biotech Pvt.Ltd India. Поскольку, согласно литературным данным, объем вводимой жидкости при однократном внутрижелудочном введении составляет не более 0,8 мл, то введение большей дозы препаратов не представлялось возможным. LD₅₀ препаратов «Амброл», производства ООО «SAMO», Узбекистан и «АМБРОНОЛ» - таблетки, производства Marion Biotech Pvt.Ltd India составляет дозу >1200 мг/кг.

Согласно классификации токсичности веществ, препараты относятся к малотоксичным [6, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное изучение биоэквивалентности по показателям острая токсичность и специфическая активность препараты «Амброл — таблетки» (с. 011018, с.г. 10/2020), производства ООО «SAMO», Узбекистан в сравнении с препаратом, аналогом «Амбронол» (с. АВТ1605 с.г. 07/2020 № и дата регистр. DV/X 03934/01/20 ; 03934/01/21), производства Marion Biotech Pvt.Ltd India, по показало, что препараты явились биологически эквивалентными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,-С.81-90.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007.-С. 283.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. - С.27-30.

4. Государственная фармакопея. Вып. 2. 11-е изд. доп. - М.: «Медицина» 1990г. 148С.
5. Государственная фармакопея. Вып. 1. 11-е изд. доп. – М.: «Медицина» 1987г. С 26-28.
6. Методические указания по изучению противокашлевых и муколитических лекарственных средств / В Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией доктор медицинских наук А.Н.Миронова. / М.: Гриф и К, 2012. - С. 502 - 508.
7. 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.
8. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев 2002.-с. 91.
9. Abdijalilova Z. Kh. and Yunusova Kh. M. “The substantiation of the tablet mass “Ambrol” composition choice for tabletizing” //World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.-2019.-Vol.8, Issue 1,-P.- 260-266. (SJIF Impact Factor 7.421)
10. Abdijalilova Z. Kh. and Yunusova Kh. M. “Study of influence of technological factors on indicators of quality of tablets of secrolitic action” //World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.-2019.-Vol.9, Issue 1,-P.- 373-380. (SJIF Impact Factor 7.632)
11. Равшанова С.Э., Юнусова Х.М. Изучение условий хранения и сроков годности таблеток “Аналфенон” // Интернаука, научный журнал. Москва. -2019. №11. –С. 29-31.

**IN VITRO И IN VIVO УСУЛЛАРДА "АМБРОЛ"
ТАБЛЕТКАСИНИ БИОФАРМАЦЕВТИК ВА ФАРМАКОЛОГИК
АНИҚЛАШ**

**Юнусова Халида Маннановна., Абдижалилова Зилола
Хикматуллаевна., Илхамова Наргиза Бахтияровна.**

Тошкентский фармацевтический институт., «SAMO»МЧЖ

zilola.pharm@mail.ru

Мақолада Муколитик таъсирга эга “Амброл” таблеткасини биофармацетик ва фармакологик тадқиқотлари натижалари келтирилган. Ишлаб чиқаришда дори шакллари асосий сифат кўрсаткичлари in vitro va in vivo тажрибаларида биофармацетик тадқиқотларни ўтказишдир.

Таянч сўзлар: ўткир захарлиги, ўзига хослиги, биоэквивалентлик, эрувчанлик, парчаланувчанлик.

**BIOPHARMACEUTICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDY
OF THE PROPERTIES OF “AMBROL” TABLETS BY IN VITRO AND IN
VIVO METHODS**

**Yunusova Kholida Mannanovna., Abdizhalilova Zilola., Ilhamova
Nargiza Bakhtiyarovna.**

Tashkent Pharmaceutical Institute., SAMO LLC.

zilola.pharm@mail.ru

The results of biopharmaceutical and pharmacological studies of the mucolytic effect of Ambrol tablets are presented. The main criterion for the quality indicator of the developed dosage forms is the conduct of biopharmaceutical studies in the in vitro and in vivo experiments.

Key words: acute toxicity, specificity, bioequivalence, dissolution; disintegration.

**ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ
И ФАРМАКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

3/2020

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

Отв. секретарь – д.м.н, профессор Аминов С.Д.

Компьютерная верстка – Кахоров Б.А.

Дизайн обложки – к.ф.н.Назирова Я.К.

Международный стандартный номер издания - ISSN 2181-5534

Лицензия № 0293 выдана Агентством Республики Узбекистан по печати и информации при Администрации Президента Республики Узбекистан от 23.10.2019 г.

Отпечатано ЧП «S-PRINT»

Подписано к печати 22.07.2020 г.

Формат: А4. Объем: 216 стр. Тираж: 60 шт.

Цена договорная

г. Ташкент, тел.: (0371) 262-85-91, +99894 655-22-32

Эл.почта: immunitet2015@mail.ru

