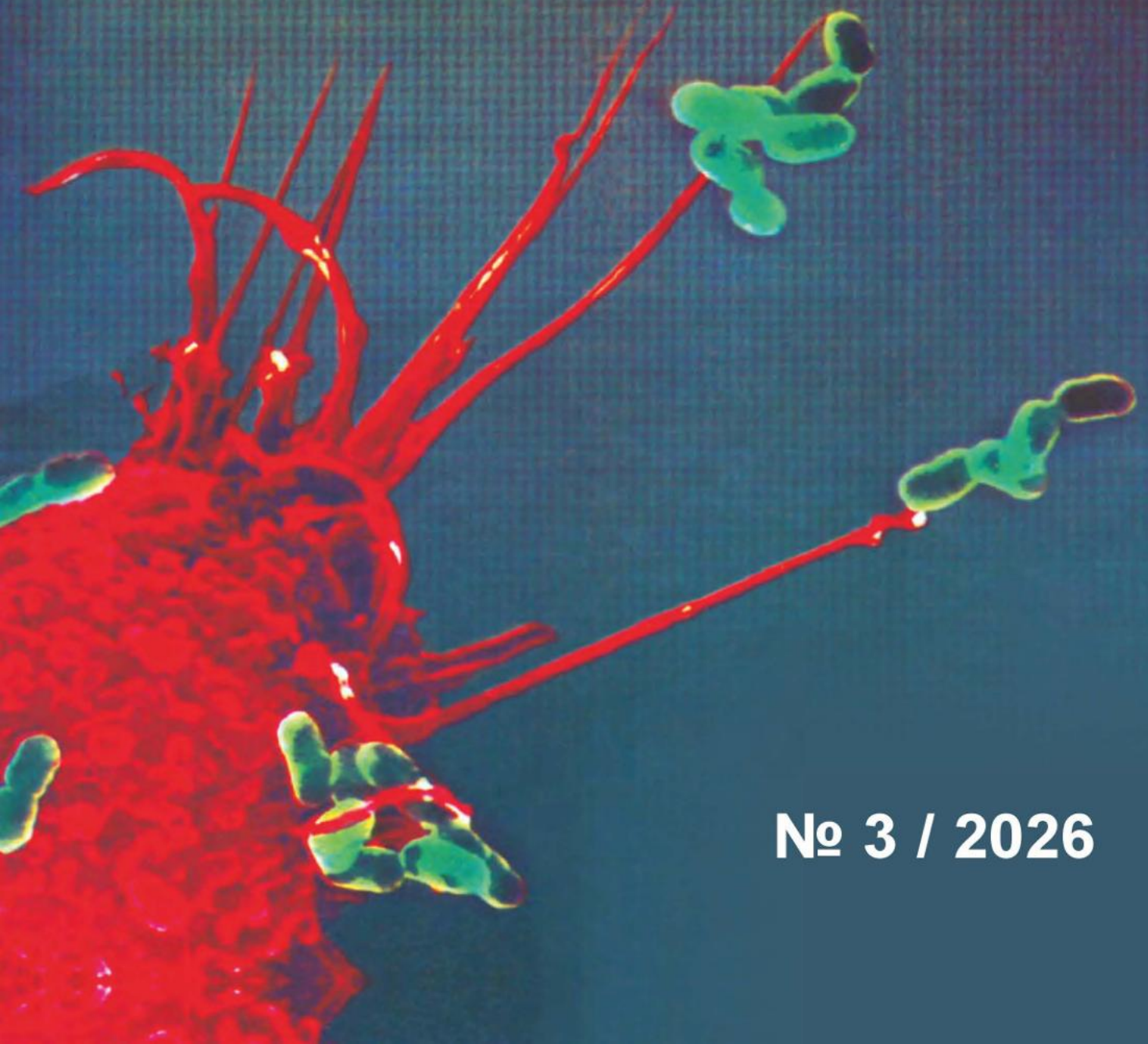


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 3 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

3/2026

Журнал основан в 1999 г.

Редакционная коллегия:

Главный редактор – профессор Тулаганов А. А.

1. Атабеков Нурмат Сатиниязович – д.м.н., проф., Санитарно-эпидемиологической службы спокойствия и общественного здравоохранения РУз.
2. Абдихакимов Абдулла Нусратиллаевич – д.м.н., проф., директор Таш. обл. филиала научно-практ. спец. центра онкологии и радиологии РУз.
3. Аминов Салохиддин Джураевич – д.м.н., проф. зав. каф. фармакологии, физиологии ТашПМИ.
4. Аминжон Каримов – д.м.н., проф., каф. органического синтеза ТашФарМИ.
5. Богдасарова Эльмира Сергеевна – д.м.н., проф., ТашФарМИ.
6. Таджикиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Туляганов Рустам Турсунович – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора), – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. Сабиров Джахонгир Рузиевич – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. Нарзуллаев Нуриддин Умарович – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. Максудова Лайло Масхутовна – (зам. глав. редактора), д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. Касимов Одилжон Шодиевич – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. Таджикиев Мирхотам Мирхашимович – д.м.н., доцент каф. неврологии, детск. неврологии, мед. генетики ТашПМИ.
14. Облокулов Абдурашид Рахимович – д.м.н., проф., зав. каф. инф. болезней и детск. инф. болезней БухГМИ.
15. Ибадова Гулнара Алиевна – д.м.н., проф., каф. инф., дет. инф. и паразит. заб. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
16. Қосимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.м.н., проф. Заведующие лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального универ-ситета имени Мирзо Улугбека.
18. Ташмухамедова Шохиста Сабировна – д.б.н. профессор кафедры микробиологии и биотехнологии Национального университета РУз.
19. Кахоров Болта Абдугафарович – к.б.н., доц. кафедры физиологии человека и животных Национального университета РУз.
20. Зияева Шахида Тулаевна (ответственный секретарь). – к.м.н., доц. каф. фармакология, физиология ТашПМИ.
21. Ражабов Гулом Хурсанович - к.м.н., зав. лаб. института вакцин и сывороток РУз.

Зарубежные члены редколлегии:

22. Хамидова Гулозод Махсутовна – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. Кравченко Ирина Эдуардовна – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

УДК: 616.12+616-005.4:616.12-009.72:615

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО ДИСТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Абдумаликова Феруза Бахтияровна

Ташкентский государственный медицинский университет
abdumalikova.feruza@gmail.com

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, психосоциальный дистресс, факторы риска, тревожно-депрессивный синдром, пандемия COVID-19, постковидный период.

Введение: Пандемия коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшая коронавирусную болезнь (COVID-19), стала беспрецедентным событием в новейшей истории с глобальными последствиями. Она привела к высоким показателям смертности и заболеваемости [7], масштабным экономическим потерям и длительной социальной изоляции для миллиардов людей. В период 2020 года и последующих лет, пандемические условия, включая режимы самоизоляции и физического дистанцирования, оказали глубокое влияние на общественное здоровье. Накопленные данные свидетельствуют, что эти меры, направленные на ограничение распространения заболевания, закономерно затронули психическое здоровье широких слоев населения. Экономические проблемы и социальная изоляция [12] стали хорошо задокументированными коррелятами проблем психического здоровья, последствия которых продолжают ощущаться и в постпандемический период [11].

Изначально влияние пандемического кризиса на психическое здоровье населения как в краткосрочной, так и в

долгосрочной перспективе оставалось недостаточно изученным [8]. Данные о немедленных последствиях крупномасштабных эпидемий на психическое здоровье были минимальны. Однако, по мере развития ситуации, ряд клинико-эпидемиологических исследований начал изучать влияние кризисной ситуации на психоэмоциональный статус людей в постковидный период, особенно среди тех, кто непосредственно контактировал с инфекционным агентом [8, 10]. Было установлено, что страх по поводу возможного воздействия инфекции, потери работы и финансовых трудностей, пережитый во время активной фазы пандемии, оказал устойчивое воздействие, способствуя долгосрочному психологическому дистрессу у населения [8]. Немаловажен тот факт, что указанный психосоциальный дистресс может сохраняться и усугубляться у лиц, ранее имевших психосоматические расстройства [1, 5, 9]. Особую группу риска, как сообщалось, составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [7], которые часто встречаются в популяции, а их течение может быть отягощено

психоэмоциональными нарушениями [1, 4, 5, 9].

В связи с этим несомненный интерес вызывает изучение особенностей течения основных ССЗ [3], а также анализ модификации и устойчивых изменений поведенческих и психосоциальных факторов кардиоваскулярного риска на фоне психосоциального дистресса, возникших в результате долгосрочных эффектов пандемии COVID-19 и её посткризисного периода [2].

Цель исследования. С целью оценки влияние постковидного периода на динамику частоты и выраженности поведенческих и психосоциальных факторов кардиоваскулярного риска на фоне психосоциального дистресса у пациентов с основными ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) исследованных до того времени в ходе предшествующей научной работы.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужила когорта из 102 пациентов, ранее обследованных в 2019 году. Все участники имели диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения (СН) II-III функционального класса (ФК) на фоне артериальной гипертензии (АГ) I-III степени, были обоих полов, а их средний возраст составил $60,9 \pm 1,46$ лет. В соответствии с протоколом исследования из них в динамике обследованы 60 пациентов с диагнозом ИБС, СН II-III ФК перенесших COVID-19 (средней и тяжелой тяжести) в 2020-2021 гг. и имевших постковидный синдром.

Оценка поведенческих психосоциальных факторов риска (ФР) ССЗ проводилась с помощью стандартных общеклинических и психометрических

методов. Для выявления ожирения и определения его степени рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле ($\text{ИМТ} = \text{кг}/\text{м}^2$). Уровень психоэмоционального статуса определялся с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale) [1]. Для количественного измерения уровня стресса (УС) применялся метод экспресс-диагностики – так называемый тест Ридера. Психологический дистресс оценивался с помощью опросника “The Type D scale” (DS-14) [6].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0 for Windows». Достоверность различий между двумя группами проверялась с помощью t-критерия Стьюдента. Уровень статистической значимости был установлен на $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения. В рамках исследования отмечены базовые характеристики исследуемых пациентов до и после постковидного периода. В ходе клинко-анамнестического анализа отмечено, что среди пациентов СН преобладали мужчины среднего возраста в диапазоне 56-65 лет с наследственной отягощенностью. Среди модифицируемых ФР одними из самых распространенных ФР ССЗ, наряду с курением, ожирением и АГ, оказались психосоциальные ФР - ТДС 47,1% случаев, психосоциальный стресс более 40% случаев. Тогда как, в период самоизоляции во время пандемии у пациентов ИБС основные ФР ССЗ такие как, курение снизилось на 5,8%, а гиподинамия увеличилась на 43,3%.

В постковидный период у пациентов ИБС основные ФР ССЗ такие как,

курение снизилось на 5,8 %, тогда как, гиподинамия увеличилась на 43,3%. АГ у пациентов ИБС в постковидный период отличалась относительно низкими цифрами артериального давления, что вероятно связано с увеличением контроля АД в домашних условиях в период пандемии и повышению приверженности к приему гипотензивных препаратов.

Однако постковидный синдром существенно повлиял на психоэмоциональный статус больных ССЗ, что проявлялось повышенным уровнем психологическим дистрессом, который привел к увеличению количество лиц с выраженной тревогой. Так, частота встречаемости ТДС существенно повысились среди лиц находящихся в постковидном периоде в 76,6% случаев по сравнению с ранее выявленными аффективными расстройствами у 47% случаев среди пациентов с ИБС. При этом у 1/3 больных ИБС ранее исследованных до периода пандемии в качестве аффективных расстройств отмечался клинически выраженный уровень как тревоги, так и депрессии в виде смешанных ТДС, тогда как, у пациентов ИБС в постковидный период частота ТДС увеличилась за счет изолированной выраженной тревоги, количество и уровень депрессивных расстройств при этом значительно не изменились.

Психосоциальные ФР такие как ТДС часто сочетаются в рамках одной личности [6], и конструкция типа Д специально разработана для выявления пациентов с риском сочетания таких факторов. По результатам выявления личностных характеристик исследуемых, отмечено: типом личности Д обладали 62,5% исследуемых группы

пациентов ИБС в постковидном периоде против 32,2% случаев «дистрессорного» типа среди пациентов не перенесших COVID-19. Средние показатели по шкалам негативной аффективности и социального подавления опросника DS-14 были выше в группе пациентов ИБС с постковидным синдромом (NA-15,0±0,3 и SI-13,7±0,3 баллов) по сравнению с группой больных ИБС не страдающих постковидным синдромом (NA-7,0±0,06 и SI-9,7±0,06 баллов), свидетельствуют о достоверной ассоциативной взаимосвязи ТДС и психологического дистресса ($p < 0,01$). Таким образом, полученные результаты убедительно демонстрируют, что перенесенный COVID-19 и последующий постковидный период оказывают существенное негативное влияние на психосоциальный дистресс и психоэмоциональный статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, усиливая их уязвимость.

Выводы. Таким образом, в период пандемии COVID-19 у пациентов с ИБС были отмечены разнонаправленные изменения в ключевых кардиоваскулярных ФР: распространённость курения снизилась на 5,8%, в то время как частота гиподинамии возросла на 43,3%. АГ у пациентов с ИБС в постковидном периоде характеризовалась относительно более низкими показателями артериального давления, что, предположительно, обусловлено усилением самоконтроля АД и повышением приверженности к антигипертензивной терапии. Однако постковидный синдром оказал значительное негативное воздействие на психоэмоциональный статус данной категории пациентов, что манифестировалось повышением уровня психологическо-

го дистресса и сопровождалось увеличением доли лиц с выраженными тревожными расстройствами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдумаликова Ф.Б., Нуриллаева Н.М. Предикторное значения кардиоваскулярных факторов риска в прогрессировании ишемической болезни сердца. Сб. материалов XIII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», 2023 г., Тюмень, С.42-43.

2. Абдумаликова Ф.Б. Нуриллаева Н.М. и др. Влияние пандемии COVID-19 на поведенческие и психосоциальные факторы риска кардиоваскулярных заболеваний // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2021. № 4. С. 16-19.

3. Абдумаликова Ф., Гиясова М., Усманов Х. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19 // Вестник ТМА. 2021.С. 82-84

4. Нуриллаева Н.М., Абдумаликова Ф.Б. Оценка уровня комплаентности к фармакотерапии у пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от психоэмоциональных характеристик личности // Кардиология Узбекистана. 2017. № 2 (44). С.59-60

5. Abdumalikova F.B., Nurillayeva N.M. Influence of psychological and personality characteristics of patients with coronary artery disease on the phenotype of

platelets // Euro. journal of pharma. and med. research. 2019. Vol. 6, № 5. P. 662-666.

6. Denollet J. DS14: Standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality // Psychosom Med. 2005. Vol. 67, № 1. P. 89-97.

7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. и др. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020.

8. Gunnell D., Appleby L., Arensman E. и др. Suicide Risk and prevention during the COVID-19 pandemic // Lancet Psychiatry. 2020.

9. Nurillaeva N.M., Abdumalikova F.B. Predictive importance of psycho-emotional syndrome of patients with coronary heart disease in the violation of platelet hemostatic system // Atherosclerosis. 2021. № 331. P. e204.

10. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019 // Lancet Infect Dis. 2020.

11. Troyer E.A., Kohn J.N. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // Brain, behavior, and immunity. 2020. Vol. S0889-1591(20)30489-X.

12. Usher K., Bhullar N., Jackson D. Life in the pandemic: Social isolation and mental health // Journal of Clinical Nursing. 2020.

REZUME**KOVIDDAN KEYINGI DAVRDA YURAK-QON TOMIR KASALLIKLARI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IJTIMOIIY-PSIXOLOGIK DISTRESSNING O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI.****Abdumalikova Feruza Baxtiyarovna***Toshkent davlat tibbiyot universiteti*
abdumalikova.feruza@gmail.com

Kalit so'zlar: *yurak-qon tomir kasalliklari, yurak ishemik kasalligi, ijtimoiy-psixologik distress, xavf omillari, xavotirli-depressiv sindrom, COVID-19 pandemiyasi, koviddan keyingi davr.*

Yurak ishemik kasalligi (YuIK) bilan og'rigan bemorlarda postkovid davrining yurak-qon tomir xavf omillari va psixosotsial distress dinamikasiga ta'siri baholandi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, postkovid davrida YuIKli bemorlarda kardiovaskular xavf omillari, jumladan, chekishning tarqalishi 5,8% ga kamaygani, gipodinamiya chastotasi esa 43,3% ga oshgani hamda arterial bosimning nisbatan past ko'rsatkichlari qayd etildi. Biroq, postkovid sindromi YuIKli bemorlarning psixoemotsional holatiga sezilarli darajada salbiy ta'sir ko'rsatib, xavotir va psixologik distress darajasining oshishi bilan namoyon bo'ldi.

SUMMARY**FEATURES OF PSYCHO-SOCIAL DISTRESS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES IN THE POST-COVID PERIOD.****Abdumalikova Feruza Bakhtiyarovna***Tashkent State Medical University*
abdumalikova.feruza@gmail.com

Keywords: *coronary heart disease, risk factors, anxiety-depressive syndrome, COVID-19 pandemic, coronavirus infection, post-covid period.*

The effect of the post-pregnancy period on cardiovascular risk factors and the dynamics of psychosocial distress in patients with coronary artery disease was assessed. According to the results of the study, in the post-pregnancy period, patients with coronary heart disease showed a decrease in the prevalence of cardiovascular risk factors, including smoking, by 5.8%, an increase in the frequency of physical inactivity by 43.3%, as well as relatively low blood pressure. However, post-covid syndrome had a significant negative impact on the psychoemotional state of patients with coronary heart disease, manifested by increased levels of anxiety and psychological distress.

УДК: 616.894-053.8-08:616.892.32

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА

¹Аминов Салахитдин Джураевич, ²Жумабаев Уалихан Агабекович

¹Ташкентский Государственный Медицинский Университет Узбекистан,

²Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясавий,
Казахстан

Salohiddin56@mail.ru
ualikhan.zhumabayev@ayu.edu.kz

В современной медицине до настоящего времени не разработаны эффективные методы лечения болезни Альцгеймера. Основными признаками заболевания являются накопление амилоидных белков и агрегатов тау-белка в тканях головного мозга (4). Амилоидные белки, локализованные в мембранах нейронов, участвуют в формировании синапсов и защите нейронов от инфекций. Под действием ферментов α -, β - и γ -секретаз амилоидные белки расщепляются с образованием пептидов различной длины. Некоторые из этих пептидов агрегируют, формируя плотные бляшки. При гистологическом окрашивании такие бляшки напоминают зерна крахмала.

Однако патологический процесс в головном мозге не ограничивается амилоидными бляшками. Внутри нейронов тау-белок также начинает приобретать аномальную конформацию. По словам вице-президента организации, финансирующей медицинские исследования, Гая Айкена, прогрессирование болезни Альцгеймера связано с патологическими изменениями тау-белка.

В норме тау-белок стабилизирует внутреннюю структуру нейронов, обеспечивая транспорт веществ и рост клеток (4). При нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, этот белок аномально сворачивается и накапливается в тканях мозга, что приводит к гибели нейронов и потере памяти. Тау-белок способен распространяться от одной клетки к другой, способствуя прогрессированию заболевания. Накопление патологических форм тау-белка (нейрофибриллярных клубочков) является характерным признаком болезни Альцгеймера и других видов деменции (4).

Данное заболевание требует индивидуального комплексного подхода к лечению. В статье также представлен обзор и анализ современных медицинских исследований, посвящённых болезни Альцгеймера.

Введение. Деменция – это синдром, характеризующийся нарушением корковых и подкорковых функций головного мозга. Он возникает вследствие повреждения нейронов или вторичных патологических процессов

и проявляется нарушением памяти, мышления, речи, внимания, пространственной ориентации и изменениями личности. Деменция приводит к снижению самостоятельности в повседневной жизни.

Одним из ранних признаков деменции является ухудшение памяти. На начальных стадиях нарушается пространственная ориентация и двигательная активность, тогда как на поздних стадиях пациент становится полностью зависимым от окружающих. Симптомы возникают вследствие гибели ранее функционирующих нейронов и утраты связей между ними. Риск развития деменции повышается в пожилом возрасте, при сердечно-сосудистых заболеваниях, ишемическом инсульте и цереброваскулярных нарушениях.

В настоящее время деменция является одной из основных причин инвалидности и зависимости.

Всемирная организация здравоохранения утвердила «Глобальный план действий в области общественного здравоохранения по борьбе с деменцией на 2017–2025 годы», направленный на повышение осведомлённости, снижение риска, раннюю диагностику и улучшение ухода за пациентами.

Выделяют следующие формы деменции: болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная деменция, деменция при болезни Паркинсона и смешанная деменция (11).

Болезнь Альцгеймера – это нейродегенеративное заболевание и наиболее распространённая форма деменции. Основной мишенью патологического процесса являются нейроны, повреждение и дегенерация которых

приводят к развитию заболевания. В 60–70% случаев болезнь носит прогрессирующий характер, то есть состояние пациента постепенно ухудшается со временем (11). Заболевание впервые было описано в 1907 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером (3). Болезнь проходит три стадии развития: доклиническую, стадию лёгких когнитивных нарушений и стадию деменции.

Выделяют две формы заболевания:

1. Наследственная (около 5% случаев, развивается в возрасте 40–50 лет);
2. Спорадическая (около 95% случаев, чаще после 65 лет) (2).

Механизмы развития болезни Альцгеймера.

Наследственная форма болезни связана с мутациями трёх основных генов:

1. Ген APP (локус 21q21.2–21q21.3). Мутации приводят к избыточному образованию бета-амилоида 42, который агрегирует с образованием амилоидных бляшек, оказывающих токсическое воздействие на синапсы (2).

2. Ген PSEN1 (локус 14q24.3). Мутации нарушают функцию γ -секретазы, что приводит к увеличению образования бета-амилоида 42. Это сопровождается воспалением, активацией микроглии, оксидативным стрессом и повреждением нейронов. Описано более 185 мутаций данного гена, заболевание развивается примерно в 45 лет и характеризуется быстрым прогрессированием (2).

3. Ген PSEN2 (локус 1q31–42). Мутации также способствуют накоплению токсичного бета-амилоида 42. Заболевание развивается медленнее и протекает легче, чаще проявляясь после 50 лет. Важную роль играет ген аполи-

попротеина E (ApoE), особенно аллель ApoE4, который является значимым фактором риска развития болезни.

Диагностика. Современные диагностические критерии включают использование биомаркеров:

- А (амилоид)
- Т (тау-белок)
- N (нейродегенерация)

Основные симптомы, позволяющие предположить диагноз болезни Альцгеймера.

- У большинства пациентов прогрессирующая деменция развивается в возрасте 40 лет и старше (4).

- Когнитивные нарушения.

- Отсутствие неврологических и соматических заболеваний, приводящих к деменции.

Магнитно-резонансная томография показывает прогрессирующую атрофию клеток головного мозга или атрофию базальных структур височной доли (7).

Основные методы:

- нейропсихологические тесты (MMSE, MoCA);
- позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- магнитно-резонансная томография (МРТ).

МРТ позволяет выявить атрофию мозга, а ПЭТ – накопление амилоида и таубелка.

Лечение:

На сегодняшний день болезнь Альцгеймера неизлечима. Терапия направлена на замедление прогрессирования и облегчение симптомов (1,5,6,8,9,10),,,,,

Основные препараты:

- ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин);
- антагонист NMDA-рецепторов –

мемантин;

- современные препараты: адуканумаб, леканемаб и др.

Немедикаментозные методы:

- музыкальная терапия;
- когнитивная реабилитация;
- физическая активность;
- психотерапия.

Заключение.

Болезнь Альцгеймера сопровождается изменениями личности, поведения и когнитивных функций. По мере прогрессирования поражаются жизненно важные центры мозга, что требует постоянного ухода за пациентом.

Продолжительность жизни после постановки диагноза составляет в среднем 4–8 лет, иногда до 20 лет. Распространённость заболевания растёт: если в 2015 году было зарегистрировано около 47 миллионов случаев, то к 2050 году ожидается увеличение до 132 миллионов. Соблюдение здорового образа жизни и контроль сопутствующих заболеваний могут снизить риск развития деменции.

Список литературы

1. Alzheimer's Association Что такое болезнь Альцгеймера. Доступно по ссылке: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-isalzheimers>
2. Вестник биологии МГУ. Доступно по ссылке: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/290/283>
3. Dialogues in Clinical Neuroscience. – 2003. – Март; 5(1): 101– 108. DOI: 10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius Доступно по ссылке: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3181715>
4. Исследования болезни Альцгеймера вселяют надежду. Доступно по ссылке: <https://share.google/9Krwcd-VzZbSst17Dq>

5. Ибодуллаев З. Общая неврология. – Ташкент, 2021. – 312 с.
6. Liu E., Zhang Y., Wang J. Z. Обновления в изучении болезни Альцгеймера: от фундаментальных исследований к диагностике и терапии // *Translational Neurodegeneration*. – 2024. – Т. 13. – С. 45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00432-x>
7. Магнитно-резонансная томография – Википедия. Доступно по ссылке: <https://share.google/Y3UaZMwtVFvbWТа5d>
8. Мемантин: применение, побочные эффекты, дозировка и лекарственные взаимодействия. Доступно по ссылке: <https://share.google/Ksq0qb-Jf5qv93DmJt>
9. Нармедова С., Иброхимова Р., Фармонова Р. Болезнь Альцгеймера и её патогенез. – Zenodo (CERN), 2024. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10686737>
10. Rajabova Soliha Roziqovna, Ergashov Bexruz Komilovich Болезнь Альцгеймера // *International Journal of Scientific Researchers*. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 452–454. Доступно по ссылке: <https://inlibrary.uz/index.php/ijsr/article/view/69329>
11. Ширалиева Р. Деменция. Особенности её проявлений. Клинические картины деменции при болезни Альцгеймера // *Cifra. Clinical Medicine*. – 2024. – № 2. DOI: <https://doi.org/10.62993/cmед.2024.2.1>
-

REZUME
ALZGEYMER KASALLIGINING
RIVOJLANISHI, DAVOLASH USULLARI
VA UNING PROFILAKTIKASI

¹Aminov Salaxitdin Djurayevich,
²Jumabaev Ualihan Agabekovich

¹Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
 Uzbekistan,

²Хожа Ахмет Ясавий номидаги халқаро
 қозоқ-турк университети, Қазақстан²

Salohiddin56@mail.ru
ualikhan.zhumabayev@ayu.edu.kz

Kalit so'zlar: *demensiya, Altsgeymer kasalligi, beta-amiloid, tau oqsili, biomark-erlar, neyrodegeneratsiya, diagnostika, davolash.*

Ushbu maqolada demensiyaning eng keng tarqalgan shakli bo'lgan Altsgeymer kasalligining rivojlanish mexanizmlari, diagnostikasi, davolash va profilaktika choralarini tahlil qilinadi. Kasallik patogenezida beta-amiloid oqsillarining to'planishi va tau oqsilining g'ayritabiiy o'zgarishlari asosiy rol o'ynashi yoritilgan. Shuningdek, APP, PSEN1 va PSEN2 genlari mutatsiyalarining ahamiyati hamda biomarkerlar (A, T, N) asosida zamonaviy diagnostika usullari ko'rib chiqilgan. Maqolada neyropsixologik testlar, neyroimaging usullari (MRT, PET) va laborator tahlillarning ahamiyati ta'kidlangan. Davolashda simptomatik terapiya, xususan xolinesteraza ingibitorlari va NMDA retseptor antagonistlari qo'llanilishi bayon etilgan. Bundan tashqari, sog'lom turmush tarzi, jismoniy faollik va ijtimoiy omillarning kasallik rivojlanishiga ta'siri muhokama qilingan. Tadqiqot natijalari Altsgeymer kasalligini erta aniqlash va uning rivojlanishini sekinlashtirishda kompleks yondashuv muhimligini ko'rsatadi.

SUMMARY
PROGRESSION OF ALZHEIMER'S
DISEASE, TREATMENT METHODS AND
ITS PREVENTION

¹Aminov Salakhitdin Dzhuraevich,
²Zhumabayev Ualikhan Agabekovich

¹Tashkent State Medical University,
 Uzbekistan,

²Khoja Akhmet Yassawi International
 Kazakh-Turkish University, Kazakhstan

Salohiddin56@mail.ru
ualikhan.zhumabayev@ayu.edu.kz

Key words: *dementia, Alzheimer's disease, beta-amyloid, tau protein, biomarkers, neurodegeneration, diagnosis, treatment.*

This article examines the development, diagnosis, treatment, and prevention of Alzheimer's disease, the most common form of dementia. Particular attention is given to the pathogenesis of the disease, including the accumulation of beta-amyloid proteins and abnormal modifications of tau protein. The role of genetic mutations in APP, PSEN1, and PSEN2 genes, as well as the application of modern biomarkers (A, T, N classification), is analyzed. The study highlights the importance of neuropsychological assessments, neuroimaging techniques such as MRI and PET, and laboratory investigations in the diagnostic process. Current treatment approaches are primarily symptomatic and include cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists. Additionally, the impact of lifestyle factors, physical activity, and socio-economic conditions on disease progression is discussed. The findings emphasize the importance of early diagnosis and a comprehensive approach to slowing the progression of Alzheimer's disease.

УДК: 616.98..579.841.93..612.017.1

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ, ГДЕ ФОРМИРОВАЛИСЬ ЭНДЕМИЧНЫЕ ОЧАГИ ИНФЕКЦИИ

Атаходжаева Дилора Рахимджановна

Ташкентский государственный медицинский университет
dilyaradilyara19821982@gmail.com

Ключевые слова: бруцеллез, эпидемиология, гиперэндемичные, пути передачи.

Территория Республики Узбекистан разделена на 5 экономических районов (Ташкентский, Зарафшанский, Ферганский, Сурхандарьинский, Нижне-амударьинский). Установлена неравномерная регистрация бруцеллеза в каждом экономическом районе. Наиболее высокая частота заболевания бруцеллезом регистрируется в Ташкентском и, особенно, в Зарафшанском экономических районах, которая составила 93,3% больных бруцеллезом. Высокая заболеваемость также отмечалась в Бухарском (33%) и Кашкадарьинском (31,6%) областях. Основным источником инфекции являлись МРС (до 92%), особенно, каракульские овцы. Инфекция передается контактным, алиментарным, контактно-алиментарными путями. Больше болеют мужчины в возрасте 20-60 лет, а также дети до 14 лет. Бруцеллез регистрируется в основном в весенне-летний период. Больше болеют сельские жители.

Актуальность. Бруцеллез относится к широко распространенным зоонозным инфекционным болезням, при

которых основным источником инфекции являются больные сельскохозяйственные животные [1, 5, 6].

Наиболее часто люди заражаются от домашних животных, больных бруцеллезом, при употреблении мясомолочных продуктов или при контакте с ними (уход, кормление, и т.д), в связи с чем бруцеллез встречается повсеместно на всех континентах мира с развитой животноводческой ориентацией [7, 8, 9].

В странах Центральной Азии, в том числе и в Узбекистане, где развито животноводство, ежегодно регистрируется определенное количество больных, с впервые установленным диагнозом бруцеллеза, как среди взрослых, так и среди детского контингента [2, 3].

В связи с широким развитием в Республике животноводства, особенно, овцеводства, а также наличием очагов бруцеллезной инфекции на отдельных территориях, проблема бруцеллеза остается актуальной для органов здравоохранения и ветеринарной службы. Существование очагов бруцеллеза на

разных территориях среди мелкого (МРС) и крупного (КРС) рогатого скота представляет эпизоотическую и эпидемиологическую опасность для населения и наносят экономический ущерб народному хозяйству Республики [4].

Целью работы являлось провести ретроспективный анализ заболеваемости с первично установленным диагнозом бруцеллеза в разрезе экономических районов Республики за последние 10 лет.

Материалы и методы исследований. Были проанализированы данные эпидемиологического анализа заболеваемости бруцеллезом в 5-ти экономических районах Узбекистана (Ташкентский, Зарафшанский, Ферганский, Сурхандарьинский и Нижне-амударьинский) за 25-ти летний период (с 1990-1994 по 2010-2014 г.г.)

Результаты и обсуждение. Усредненные данные о заболеваемости в Узбекистане дают представление о тенденциях процесса распространения бруцеллеза в Республике. Однако, различия в природных условиях обуславливающие характер и уровень ведения животноводства, неоднородность социально-экономических условий, индустриализация, урбанизация, бытовой уклад, создание «индивидуальных» особенностей определяет характер эпидемического процесса в каждом экономическом районе Республики. Эти различия в динамике эпидемического процесса четко прослеживаются на рис.1, где представлена заболеваемость бруцеллезом в разных экономических районах Узбекистана.

Бруцеллез относится к широко распространенным зоонозным инфекционным болезням, при которых основным источником инфекции являются

больные сельскохозяйственные животные [1, 5, 6].

Наиболее часто люди заражаются от домашних животных, больных бруцеллезом, при употреблении мясомолочных продуктов или при контакте с ними (уход, кормления, и т.д.). В связи, с чем бруцеллез встречается повсеместно на всех континентах мира, с развитой животноводческой ориентацией [7, 8, 9].

В Республиках средней Азии и Казахстана, в том числе и в Узбекистане, где развито животноводство, ежегодно регистрируется определенное количество больных, с впервые установленным диагнозом бруцеллеза, как среди взрослых, так и среди детского контингента [2, 3].

В связи с широким развитием в республике животноводства, особенно овцеводства, а также наличием очагов бруцеллезной инфекции на отдельных территориях, проблема бруцеллеза остается актуальной для органов здравоохранения и ветеринарной службы. Существование очагов бруцеллеза на разных территориях среди мелкого (МРС) и крупного (КРС) рогатого скота представляет эпизоотическую и эпидемиологическую опасность для населения, и наносят экономический ущерб народному хозяйству республики [4].

С учетом вышеизложенного, нашей целью в данной главе являлось проведение ретроспективного анализа заболеваемости с первично установленным диагнозом бруцеллезом в разрезе экономических районов республики за последние 25 лет (1990 по 2014 года).

Были проанализированы данные эпидемиологического анализа заболеваемости бруцеллезом в 5-ти экономических районах (ЭР) Узбекистана (Таш-

кентский, Зарафшанский, Ферганский, Сурхандарьинский и Нижнеамударьинский) за 25-ти летний период (с 1990 по 2014 гг.)

Усредненные данные о заболеваемости в Узбекистане дают представление о тенденциях процесса распространения бруцеллеза в республике. Однако, различия природных условиях обуславливающие характер и уровень ведения животноводство, неоднород-

ность социально-экономических условий, индустриализация, урбанизация, бытовой уклад, создат «индивидуальных» особенностей эпидемического процесса в каждом экономическом районе Республики. Эти различия в динамике эпидемического процессе четко прослеживаются на рисунке 3.1, где представлена заболеваемость бруцеллезом в разных ЭР Узбекистана за последние 25 лет по пятилетиям.

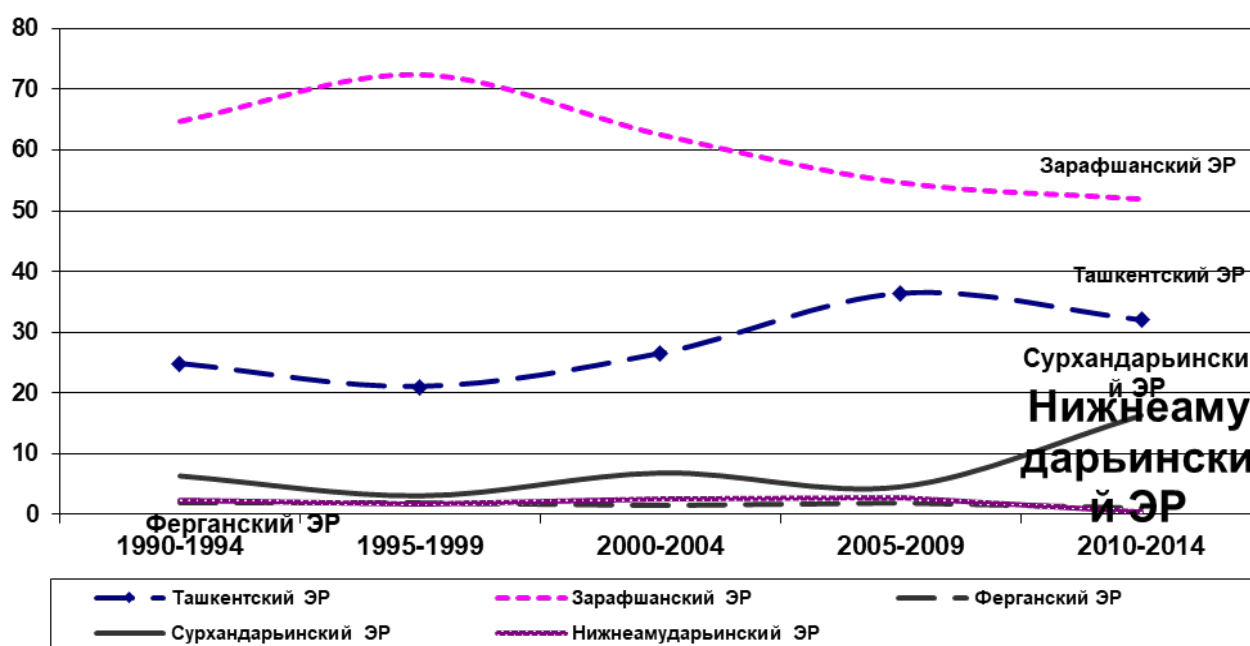


Рис. 1. Динамика заболеваемости бруцеллезом по 5-ти экономическим районам Республики за 25-ти летний период

Самая высокая заболеваемость отмечается в Зарафшанском экономическом районе, объединяемую Бухарскую, Самаркандскую, Наваийскую и Кашкадарьинскую области, которые являются исторически сложившимися энзоотическими территориями. С момента регистрации бруцеллеза животных в Узбекистане она характеризуется постоянным энзоотическим неблагополучием связанный с животноводческой ориентацией сельского хозяйства - более 50% всех сельско-

хозяйственных животных размещено на территории этих областей. Здесь концентрируется каракулеводческие хозяйства Узбекистана и очень высок удельный вес скотов принадлежащего частным владельцам.

Как видно из рисунка, отдельные годы до 72,5% заболеваний бруцеллезом регистрировались в Зарафшанском экономическом районе, не спускаясь ниже 21,0%, даже в «благополучные» периоды.

Поскольку закономерности распро-

странение бруцеллеза в этом районе аналогичны таковым в республике в целом. Кривая заболеваемости в этом районе соответствует кривой заболеваемости в Узбекистане, хотя превышает ее в несколько раз. Подъем заболеваемости отмечался в 2004, 2005, 2006, 2009, 2010, 2012, 2014 г.г, при заметном снижении случаев в 2013 году. Такая неблагоприятная эпидемическая ситуация связана с обострением эпизоотического процесса, отсюда резкий подъем заболеваемости среди населения.

Следует учесть то положение, что после реформирования молочно-товарных (МТФ) и овцетоварных (ОТФ) ферм основное поголовье скота, особенно МРС перешла в руки фермеров, и, в основном индивидуальном секторе, так же плохо обстоит дело с обследованием этих животных.

При общей высокой заболеваемости в пределах Зарафшанского экономического района распространения бруцеллеза в отдельных областях неравномерно. При этом самую высокую заболеваемость отмечают в Бухарской и Кашкадарьинской областях.

По уровню заболеваемости бруцеллезом Ташкентский экономический район занимает второе место, где стабильно регистрируется от 24,8% до 36,4% больных бруцеллезом регистрируемых в целом по Республике.

Таким образом, из числа зарегистрированных больных за 1990-2014 года по Республике от 82,2% до 93,3% падает на долю Зарафшанского экономического района.

Наиболее низкие показатели заболеваемости бруцеллезом по республике отмечаются в Ферганском и Нижнеамударьинском экономических

районах: за период 1990-2014 г.г. в указанных районах регистрировались всего лишь 1,6% и 2,0% бруцеллеза среди людей от общего числа зарегистрированных больных по республике.

Ферганский экономический район в отличие от других экономических районов Республики, характеризуется низким уровнем заболеваемости людей бруцеллезом. Последнее обстоятельство связано с его ограниченной территорией, незначительным удельным весом сельскохозяйственных животных, отсутствием каракульских овец, отсутствием миграции возбудителя козье-овечьего вида на крупный рогатый скот.

В Сурхандарьинском ЭР с 1-го и 4-ое пятилетие бруцеллез среди людей регистрировался от 3,0% до 6,8%. Однако в 5-ом пятилетии наблюдалось резкое повышение заболеваемости бруцеллезом в 2,4 раза, а показатели достигали до 16,8%.

Следует подчеркнуть, что наибольшее количество бруцеллы (97%) были выделены от больных, проживающих в Зарафшанском, Сурхандарьинском и Ташкентском экономических районах.

Показатели выделения бруцеллы от людей в зависимости от распространенности в экономических районах. Что касается источника инфекции в отдельных экономических районах, то следует подчеркнуть, что в Зарафшанском экономическом районе в течение всего наблюдаемого периода источниками инфекции в $78,2 \pm 0,7\%$ случаев служили овцы, в основном каракульские. Крупный рогатый скот являлся причиной заболевания лишь у $16,9 \pm 1,3\%$ больных. В $4,9 \pm 1,4\%$ случаев инфекцию передавали одновременно МРС и КРС.

В Бухарской области, где регистрируется самая высокая заболеваемость в Республике, в 90% случаев причиной заболеваний является МРС. В Кашкадарьинском и Наваийском областях источниками инфекции так же как и в Бухарской области.

В Самаркандском области увеличивается роль КРС как источника инфекции. Установленные особенности, по нашему мнению, объясняется тем, что в Самаркандской области, в основном развиты хозяйства по разведению КРС и лишь частично каракулеводства.

Таким образом, в Зарафшанском экономическом районе основным источником инфекции населения является МРС. Однако на отдельных территориях роль КРС как источника заражения в отдельные периоды значительна.

В Ташкентском экономическом районе, где развито животноводство молочного направления, за наблюдаемый период роль МРС и КРС равнозначна; соответственно $45,9 \pm 2,0\%$ и $42,2 \pm 2,1\%$.

В Сурхандарьинском и Нижне-амударьинском экономическом районах, также как и в Зарафшанском, заражение происходило преимущественно от МРС ($72,4 \pm 4,7\%$ и $69,2 \pm 2,9\%$ соответственно).

Для расшифровки механизма заражения превалирующее значение имеет контактный путь передачи инфекции ($62,3 \pm 0,8\%$). Наряду с этим высока роль алиментарного пути, который составляет $25,0 \pm 1,1\%$. Инфекция может передаваться смешанным путем - контактно-алиментарным ($12,7 \pm 1,2\%$).

Следует отметить, что остается высоким удельный вес больных ($80,7 \pm 1,0\%$ - $82,1 \pm 0,7\%$) среди владель-

цев индивидуального сектора.

Одной из эпидемических закономерностей бруцеллеза является сезонность, что связано с временем окота, отела, аборт и лактации.

Анализ сезонности бруцеллезом за наблюдаемый период с 1990 по 2014 год показывает, что наивысший подъем заболеваемости по республике наблюдается в весенне-летний период (соответственно $35,6 \pm 0,7$ и $37,8 \pm 0,7\%$).

Такой высокий подъем заболеваний особенно резко выражен в Зарафшанском и Сурхандарьинском экономическом районах, где развито овцеводство, а климатические условия способствует раннему началу окотной компании.

Анализ возрастного состава больных бруцеллезом за наблюдаемый период по экономическим районам Республики показал, что бруцеллез поражает людей всех возрастов, в том числе и детей.

Установлено, что среди населения работоспособного возраста (20 лет и старше) больные бруцеллезом составляли $71,8 \pm 0,4\%$; 15-19 лет - $16,3 \pm 0,3\%$ и среди детей до 14 лет - $11,9 \pm 0,5\%$.

Следует отметить, что в Зарафшанском экономическом районе, где регистрируется самая высокая заболеваемость бруцеллезом, удельный вес заболеваемости детей до 14 лет превышает среднереспубликанский показатель в 1,2 раза. При этом особо высокая заболеваемость среди детей этой группы выявлялась в Бухарской и Кашкадарьинской областях.

В Ташкентском экономическом районе за анализируемый период показатель заболеваемости среди детей до 14 лет сравнительно ниже среднереспубликанского.

Высокая заболеваемость среди де-

тей до 14 лет в указанных регионах объясняется непосредственным участием их в уходе за сельскохозяйственными животными в индивидуальных хозяйствах.

Что касается заболеваемости бруцеллезом среди лиц разного пола, то этот показатель зависит от степени участия в работах, связанных с источником инфекции. За анализируемый период в Республике заболеваемость среди мужского пола стабильно держалась в пределах 70-72%. Высокая заболеваемость бруцеллезом объясняется их большим участием в животноводстве и на предприятиях по переработке животного сырья и их продуктов.

Анализ заболеваемости бруцеллезом в динамике среди городского и сельского населения показал, что за изучаемый период по Республике показатели заболеваемости бруцеллезом среди сельского населения выше, чем среди городского.

Выводы. Таким образом, в результате изучения эпидемиологических закономерностей бруцеллеза в Республике Узбекистан нами установлено следующее:

1. За анализируемый период динамика заболеваемости бруцеллезом в целом по Республике характеризуется тенденцией к снижению. Однако в отдельных гипер-эндемичных регионах отмечается сравнительная высокая заболеваемость среди населения.

2. Установлено, что основными источниками инфекции бруцеллеза людей в Республике являются МРС и КРС. Однако преобладающая роль при этом принадлежит мелкому рогатому скоту, особенно каракульским овцам, более чувствительным к возбудителю бруцеллеза.

3. Высокий процент больных бруцеллезом выявляется в более молодом, работоспособном возрасте, в основном у лиц мужского пола ($71,8 \pm 0,4\%$), так как они чаще участвуют во всех сельскохозяйственных работах, связанных с животноводством, и на предприятиях по обработке животного сырья и их продуктов.

4. Часто регистрируется бруцеллез среди детей до 14 лет, так как они широко привлекаются к уходу за индивидуальными животными.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аманфу В., Уорд Д., Пите Л. Обзор эпидемиологии бруцеллеза в отдельных странах // Семинар по проблемам бруцеллеза людей и животных Казахстана, Узбекистана и Грузии (19-22 июня 2004 г.). - Алма-Аты. - 2004.

2. Амиреев С.А., Грушина Т.А. Применение социально-экологической концепции эпидемиологического процесса в изучении и борьбе с бруцеллезом // Эпидемиология и инфекционные болезни. - М. - 2008. - №1. - С. 35-38.

3. Ахмадбекова С.Ш., Махмадуллаев Х.Х. Ситуация по бруцеллезу в Таджикистане остаётся тревожной // Материалы международного рабочего совещания «Бруцеллез - пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран» (2-3 июня 2008 г.). - Серпухова, - 2008. - С. 5.

4. Ахмедова М.Д., Валиев А.Г., Азимов Ш.Р. Заболеваемость бруцеллезом в Узбекистане // Актуальные вопросы проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний. - Ташкент, - 2009. - С. 66-67.

5. Григорян С.Л., Мкртчян А.Р. Распространенность бруцеллеза в Респу-

блике Армения // Материалы международного рабочего совещания «Бруцеллез - пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран» (2-3 июня 2008 г.). - Серпухова, - 2008. - С. 45.

6. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. Эпидемиология бруцеллеза в России //Всборнике материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы зоонозных инфекций». -Улан – Батор. - 2008. - С. 53-60.

7. Pappas G., Akritidis N., Bosilkovski

M., Tsianos E. Brucellosis //N. Engl. J. Med. - 2005. - v.352(22). -P. 2325-2336.

8, Salari M.H., Khalili M.B, Hassanpour G.R. Selected epidemiological features of human brucellosis in Yazd, Islamic Republic of Iran: 1993-1998 // East Mediterr. Health J. - 2003. - v. 9(5-6). -P. 1054-1060.

9. Troy S.B., Rickman L.S., Davis C.T. Brucellosis in San Diego: epidemiology and species- related differences in acute clinical presentations // Medicine. - Baltimore - 2005. - v.84(3). - P. 174-187

РЕЗЮМЕ

РЕСПУБЛИКАНИНГ АЙРИМ ХУДУДЛАРИДА БРУЦЕЛЛЁЗ БИЛАН КАСАЛЛАНИШ ДАРАЖАСИ ВА ЭНДЕМИК ЎЧОҚЛАРНИНГ ШАКИЛЛАНИШИ

Атаходжаева Дилора Рахимджановна

Тошкент Давлат Тиббиёт Университети
dilyaradilyara19821982@gmail.com

Калит сўзлар: бруцеллез, эпидемиология, эндемик, юқиш йўллари.

Ўзбекистон Республикаси ҳудуди 5 та иқтисодий районга (Тошкент, Зарафшон, Фарғона, Сурхондарё, Қуйи-Амударё) бўлинган. Ҳар бир иқтисодий минтақада бруцеллезнинг нотекис қайд этилиши аниқланган. Бруцеллез билан касалланишнинг энг юқори даражаси Тошкент шаҳрида ва айниқса Зарафшон иқтисодий районларида қайд этилган бўлиб, бу бруцеллез билан касалланган беморларнинг 93,3 % ташкил этди. Бухоро (33%) ва Қашқадарё (31,6%) вилоятларида ҳам юқори касалланиш кузатилди. Инфекциянинг асосий манбаи МШХ (92% гача), айниқса Қорақўл қўйлари. Инфекция контакт, алиментар, контакт-алиментар йўллар билан юқади. 20-60 ёшдаги эркалар, шунингдек, 14 ёшгача бўлган болалар кўпроқ касалланганлар.

SUMMARY

THE INCIDENCE OF BRUCELLOSIS IN SPECIFIC REGIONS OF THE REPUBLIC WHERE ENDEMIC IN INFECTION FOCI HAVE DEVELOPED

Atakhodzhaeva Dilora Rahimdjanovna

Tashkent State Medical University
dilyaradilyara19821982@gmail.com

Keywords: brucellosis, epidemiology, endemic regions, transmission routes.

The territory of the Republic of Uzbekistan is divided into five economic regions (Tashkent, Zarafshan, Fergana, Surkhandarya, Nizhneamударинский). Installed uneven profile of brucellosis in each of these economic areas. The highest frequency of brucellosis registered in Tashkent and especially in Zarafshan economic areas, which amounted to 93.3% of patients with brucellosis. Highest incidence was observed also in Bukhara (33%) and Kashkadaria (31.6%) of Wilayat. The main source of infection were IFAs (92%), especially Karakul sheep. The infection is transmitted contact alimentary, contact-nutritional ways. More common in males aged 20-60 years, and children under 14 years.

**ПРИМЕНЕНИЕ РАСТЕНИЯ *SILYBUM MARIANUM* И ЕГО КОМПОНЕНТОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
(Обзорная статья)**

**Ахмедов Сирожиддин Сададдин угли¹, Зарединов Дамир Арифович³,
Ахмедов Сададдин Ахмедович², Матчанов Алимжон Давлатбоевич⁴**

¹ Семейная поликлиника № 30 ГУ МЗ РУз,

² Республиканская центральная консультативно-диагностическая поликлиника
ГУ МЗ РУз,

³ Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

⁴ Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз

[@doctorakhmedov@gmail.com](mailto:doctorakhmedov@gmail.com)

В данной статье представлен анализ литературы по неалкогольной жировой болезни печени, методам её лечения, механизмам их сущности и перспективам применения растения *Silybum marianum* и его основных действующих веществ силимарина и силибина на эти процессы, а также возможностям использования ультразвуковой эластографической диагностики в диагностике данного вида заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, *Silybum marianum*, силимарин, силибин, ультразвуковая эластографическая диагностика.

Введение. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) привлекает к себе внимание не только как широко распространенное состояние, но и как потенциальная угроза развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. НАЖБП может протекать в виде как простого стеатоза, так и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего со временем. Трудности в диагностике вследствие бессимптомного течения, отсутствия специфических маркеров, коморбидность и отсутствие эффективного лечения обозначают проблему НАЖБП как одну из ведущих в ге-

патологии. Поэтому точных данных о распространенности НАЖБП нету и известно, что болезнь не имеет этнических, географических, популяционных особенностей, встречается в любом возрасте, в том числе у детей и подростков. Поэтому данная проблема является актуальной на данный момент.

Поэтому **целью** данной исследования является обсуждение литературных данных по исследованию изменений печени при оценке эффективности проводимого лечения препаратами, полученными из растения расторопши - *Silybum marianum* при НАЖБП для разработки методики диагностики ме-

тодом ультразвуковой эластографией сдвиговой волной

Обсуждение литературных данных. Неалкогольная жировая болезнь печени стеатоз печени, жировой гепатоз становится наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире. Изменение образа жизни и питания (снижение физических нагрузок, увлечение «западной» диетой), рост числа пациентов с ожирением привели к тому, что распространенность НАЖБП увеличилась не только у взрослых, но и детей, подростков, пожилых людей [1,2].

Неалкогольная жировая болезнь печени находится в центре внимания не только врачей терапевтов и гастроэнтерологов, но и кардиологов, эндокринологов, нефрологов, что связано с существованием тесной взаимосвязи между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек [3,4].

Исследование DIREG 2 (2015 г.) показало, что в России 37,3 %; мировая распространенность 25,24% [5].

С учетом того, что НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП продолжает разрабатываться [6].

Этим требованиям и отвечают гепатопротекторы, содержащие силимарин и его производных (комплексов) – лекарственные средства, получаемого из семян расторопши пятнистой и особенно следует отметить то, что препараты природного происхождения имеют

большое значение, так как они обладают наименьших нежелательных побочных эффектов чем синтетические аналоги [7].

При этом пациентов страдающие НАЖБП, число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП достигает 5 % [8].

Диагностика диффузных заболеваний печени, в частности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), во многом определяется методами, которые информативны, безопасны, неинвазивны и могут быть применены у всех пациентов без исключения, одним из таких методов является ультразвуковая эластография сдвиговой волной [9].

Лечения НАЖБП является снижение накопления СЖК, восстановление поврежденных мембран, снижение оксидативного стресса, замедление прогрессирования фиброза печеночной ткани [10].

В настоящее время заболеваемость НАЖБП достигает эпидемических размеров, 20–30% взрослого населения западных стран страдает этой патологией [11].

По данным большинства авторов, чаще страдают женщины, а в общей популяции детей НАЖБП протекает у 3% и у 53% детей, страдающих ожирением. По данным некоторых авторов в России НАЖБП выявлена у 27% обследованных, причем 80,3% из них имели стеатоз, 16,8% стеатогепатит и 2,9% до 5-10% случаев цирроз печени. Распространенность дислипидемии среди пациентов с НАЖБП достигает 75%, и эти показатели в два раза выше, чем в популяции [12-15].

Основными компонентами метаболического синдрома являются абдо-

минальное ожирение, дислипидемия, инсулино резистентность, артериальная гипертензия. Около одной трети больных НАЖБП имеет метаболический синдром и около 80 % – один из его компонентов [16;17].

Склонность к заболеваемости НАЖБП детерминируется наследственностью. Исследования показали, что 26–27 % заболеваний наблюдается у лиц, близкие родственники которых также страдают НАЖБП [18, 19]

С расширением протокола мультипараметрического ультразвукового исследования режимом эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) появилась дополнительная возможность обнаружения неоднородности паренхимы печени за счет возможности измерения деформации в тканях по скорости сдвиговой волны, возбуждаемой фокусированным ультразвуком. ЭСВ может стать универсальным способом и для оценки раннего фиброза печени и рассматриваться как инструмент динамического мониторинга за состоянием печени [22].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) хроническое заболевание, характеризующееся патологическим накоплением жира в клетках печени, не связанное с употреблением алкоголя. Имеет три формы, отражающие стадии патологического процесса: неалкогольный стеатоз – избыточное накопление жира – жировая дистрофия гепатоцитов, неалкогольный стеатогепатит – воспалительная инфильтрация с очагами некроза, неалкогольный фиброз – цирроз, когда нарушается архитектура печени вследствие образования узлов соединительной ткани [23].

Данную заболевание справедливо

относится к одной из самых актуальных и быстроразвивающихся проблем современной гастроэнтерологии. Так, оценка эпидемиологии НАЖБП среди взрослого населения индустриально развитых стран показала, что глобальная распространенность патологии составила 24,04 %, по Европе зафиксировано среднее значение, равное 28,04 %, на Ближнем Востоке и в Средней Азии 12,95 % и 19,24 % соответственно [24]

При этом о наличии у себя данного заболевания знал лишь 1 % лиц, вошедших в выборку [25].

Чаще всего она встречается на этапе цирроза печени и, как правило, ассоциируется с вирусными гепатитами.

Диагностика диффузных заболеваний печени, в частности НАЖБП, во многом определяется методами, которые доступны, информативны, комфортны, безопасны, неинвазивны и могут быть применены у всех пациентов без исключения, одним из таких методов является эластография сдвиговой волной с эластометрией, основанный на оценке жесткости нормальной и патологически измененной паренхимы печени [9, 26, 27].

Ультразвуковое исследование позволяет оценить форму, размеры, структуру органа, экзогенность, однородность ткани печени, наличие свободной жидкости в брюшной полости, варикозное расширение вен пищевода, наличие объемных образований, провести исследование сосудов [28].

Хотя ультразвуковое исследование является высокоинформативным диагностическим методом скрининга на наличие диффузной патологии печени, в том числе НАЖБП, использование только стандартного протокола эхографии в В режиме не позволяет

оценить стадию фиброза печени из-за сложности интерпретации получаемых данных, особенно ранних [29].

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП вне зависимости от клинической формы заболевания [30, 31].

При этом, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии [32].

Актуальная проблема использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, у пациентов с заболеваниями печени требует осторожного и тщательно взвешенного подхода. Это связано и с увеличением количества больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы различной этиологии, и с требованиями, предъявляемыми современной концепцией доказательной медицины [33].

Патогенез НАЖБП печени является одним из компонентов развития метаболических нарушений при ожирении. На начальных этапах избыточного поступления липидов их депонирование происходит в клетках жировой ткани (адипоцитах). По мере насыщения адипоцитов в процессы депонирования жиров включаются резервные ткани. Таким образом, липиды начинают накапливаться и в клетках печени (гепатоцитах) и клетка становится функционально неактивной, раздувается и увеличивается в размерах. При поражении более миллиона клеток макроскопически печень увеличивает-

ся в размерах, в участках жировой инфильтрации ткань печени становится плотнее, и данные участки печени не выполняют своих функций либо выполняют их с существенными дефектами [34, 35,38].

Однако неверным было бы рассматривать процесс развития стеатоза только с механистических позиций. Жировая ткань в норме выполняет не только функцию резервирования жиров, но и секретирует большое количество различных биологически активных веществ: свободные жирные кислоты, специфические гормоны – адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), трансформирующий ростовой фактор- β 1, интерлейкин-6 и др. Указанные медиаторы (вещества, обладающие действием на определенные клетки или ткани) принимают участие в формировании иммунного ответа, регуляции многих метаболических процессов, поддержании гомеостаза и других жизненно важных для организма процессах [36-37].

Переокисление липидов в печени приводит к синтезу токсичных промежуточных продуктов, которые могут запускать процесс апоптоза (запрограммированной гибели) клетки, что может вызывать воспалительные процессы в печени и сформировать фиброз [39].

Наиболее частые осложнения НАЖБП – это гепатит, замещение нормальной паренхиматозной ткани печени фиброзной – функционально нерабочей тканью с формированием в конечном итоге цирроза печени. К более редкому осложнению, но всё же встречающемуся, можно отнести рак печени – гепатоцеллюлярную карциному [40].

В этом отношении растительные препараты обладают большим преимуществом чем синтетические препараты. Одно из таких растений является расторопша (*Silybum -L*) с давних времен применяется в медицине в качестве гепатопротектора. Основной действующий компонент расторопши силимарин представляет собой стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых наиболее активным является силибин (синоним силибинин). В экстракте также присутствуют изосилибин, дегибросилибин, силидианин, силикринтин. Препараты расторопши оказывают терапевтический эффект при алкогольной болезни печени, циррозе, вирусном и токсическом гепатитах, отравлении бледной поганкой. Гепатопротекторное действие силимарина обеспечивается его антиоксидантным, антифибротическим, противовоспалительным и регенерирующим свойствами [41].

Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что препараты расторопши обладают выраженным противоопухолевым действием в отношении злокачественных новообразований различных локализаций (простата, толстый кишечник, легкие, мочевой пузырь, яичники и др.). В исследованиях *in vitro* обнаружено свойство силимарина/силибинина подавлять пролиферацию раковых клеток, а в экспериментах *in vivo* ингибировать рост ксенотрансплантата опухоли и снижать частоту возникновения новообразований при химически индуцированном канцерогенезе. Противоопухолевые свойства силимарина обусловлены сочетанием его антиокси-

дантного и противовоспалительного действия с такими механизмами, как регуляция клеточного цикла, индукция апоптоза, ингибирование ангиогенеза, инвазии и метастазирования [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, активное изучение препаратов расторопши позволило открыть новые свойства данных лекарственных средств наряду с уже известным гепатопротекторным действием. Одним из наиболее перспективных направлений использования препаратов расторопши является применение их в качестве дополнения к основной терапии злокачественных новообразований, поскольку силимарин обладает противоопухолевым действием в отношении опухолей различных локализаций. Причем эффект силимарина/силибинина реализуется посредством нескольких механизмов: модулирование регуляторов клеточного цикла и индукция апоптоза, снижение секреции проангиогенных факторов, ингибирование инвазии и метастазирования, противовоспалительное и антиоксидантное действие, способность потенцировать эффект химиотерапии, а также предотвращать или уменьшать ее токсическое воздействие. Помимо противоопухолевого действия, препараты расторопши обладают гипохолестеринемическими, нейро- и кардиопротекторными свойствами, могут быть эффективны в терапии сахарного диабета, заболеваний поджелудочной железы и почек.

Также мы считаем, что исследование изменений печени при оценке эффективности в сравнительном аспекте проводимого лечения препаратами *Silybum marianum*, НАЖБП при диагностике методом ультразвуковой эластографией сдвиговой волной является

актуальной задачей на сегодняшний день.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 62. – P. 47–64.
2. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23. – P. 8263–8276.
3. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver. Dis.* – 2010. – Vol. 42 (7). – P. 503–508.
4. Chinnadurai R., Ritchie J., Green D., A. Kalra P. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – P. 9. doi:10.1093/ndt/gfx38
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): P.73–84;
6. А.В. Матвеев, Е.И. Коняева, Н.В. Матвеева. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. ГОУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского Министерства здравоохранения Украины» «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Гастроэнтерология» №4;
7. Д.Т. Дичева., Е.И. Кузнецова. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): С. 20–23;
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015. 6. С. 31–41;
9. Тухбатуллин М.Г., Янгуразова А.Е., Галеева З.М. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной и лабораторные показатели в диагностике и оценке эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени. // *Практическая медицина* №116, 2018. – С. 105–111;
10. Черкашина Е.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения НАЖБП// *Медицинский совет* 2015. № 4. – С. 67–70;
11. Bellentani S. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*, 2008, 47: 746–754;
12. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. *Российские медицинские вести*. 2010. XV(1): 41-46;
13. Мехтиев С.Н. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2011. 2: 50;
14. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Ed. M.Feldman, L.S.Friedman, L.J.Brandt. 10th ed. 2015;
15. Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8): 37–9. / Shchekina M.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezn'

pecheni. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8). P 37–9.

16. Browning J. D., Szczepaniak L. S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004. 40. P.1387–1395.

17. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003. 37. P.917–923.

18. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinical needs to know. *World J Gastroenterology*. 2014. 20 (36). P.12956–12980.

19. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits / M. V. Machado et al. *PLoS Genet*. 2011.7.

20. Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики // *Терапевт*. 2013. 8. С. 4–15;

21. O'Donovan G., Kearney E. M., Nevill A. M., Woolf-May K, Bird SR. The effects of 24 weeks of moderate or high-intensity exercise on insulin resistance. *Eur J Appl Physiol*. 2005. 95. P.522–528.

22 Harrison S. A., Day C. P. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007. 56. P.1760–1769.

23. Dyson J. K., Anstee Q. M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Frontline Gastroenterol*. 2014. 5(4). P.277–286.

24. Диомидова В.Н., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Цыганова Ю.В., Виноградова В.С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни пе-

чени. *Практическая медицина*. 2018, 1 (112), С. 81-85.;

25. Jin-Zhou Zhu, Yi-Ning Dai, Yu-Ming Wang, Qin-Yi Zhou, You-Ming Li. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Economy // *Digestive Diseases and Sciences*. 2015. №60 (11). P. 3728-3737.

26. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзитной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013. 5. С. 17–23;

27. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Комплексная эластография в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени // *Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки*. 2015. 4. С. 378–382.

28. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // *Архивъ внутренней медицины*. 2012. 3(5). С. 48–58.

29. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Мадянов И.В., Семакина С.М., Диомидова В.Н. Гормонально-метаболические аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических группах (на примере популяции Чувашской Республики) // *Терапевтический архив*. 2014. Т. 86, 5. С. 73–77.

30. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *лечащий врач*. 2017; 2: 12–8.

31. Mazhar SM, Shieh Morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009. 7. P. 135–40;

32. European Association for the Study

- of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016. 64 (6). P.1388–402.
33. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998–1994 to 2007–2001. *J Pediatr.* 2013. 162. P 496–500;
34. Успенский Ю.П. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно следственный континуум. *Consilium medicum.* 2009. 1. 41. С.6–5.
35. Шульпекова Ю.О. Патогенетическое значение липидов при НАЖБП. *РЖГГ.* 2012. 1. С.45–56.
36. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП – что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. *РМЖ. Болезни органов пищеварения.* 2011. 19. С.17–21.
37. Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem. Funct.* 2009. 27. 40. P. 7–16;
38. Дмитрий И.В., Станислав Г.Б., Анисимова К.А., Давлетбаева Л.И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени // *Российские биомедицинские исследования том 2019.* 4. С. 29–32.
39. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Кейян В.А. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряжённости. *Терапевтический архив,* 2017. 2. С. 59–65.
40. Brunt E.M. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.,* 2002. 6(2). P.399–420.
41. F. Fraschini [et al.]. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Invest.* 2002. Vol. 22, № 1. P. 51–65.
42. K. Ramasamy K. R. Agarwal. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett.* 2008. Vol. 269, № 2. P. 352–362.
-

РЕЗЮМЕ

**SILYBUM MARIANUM ЎСИМЛИГИ ВА
УНИНГ КОМПОНЕНТЛАРИНИНГ
ЖИГАРНИНГ АЛКОГОЛСИЗ ЁҒЛИ
КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА
ҚЎЛЛАНИЛИШИ**

Сирожиддин Сададдинович
Ахмедов¹,
Дамир Арифович Зарединов³,
Сададдин Ахмедович Ахмедов²,
Алимжон Давлатбоевич Матчанов⁴

¹ УЗР ССВ ББ № 30 Оилавий
поликлиникаси

² УЗР ССВ ББ Марказий консултатив
диагностика поликлиникаси

³ Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini
oshirish markazi

⁴ ЎЗР ФА О.С.Содиқов номидаги
биоорганик кимё институти

[@doctorakhmedov@gmail.com](mailto:doctorakhmedov@gmail.com)

Калит сузлар: жигар алкохол-
сиз ёғли гепатози касаллиги, *Silybum
marianum*, силимарин, силибин. ультра
товушли эластографик диагностика

Ушбу мақолада жигарнинг алкохол-
сиз ёғли гепатоз касаллиги, уни даво-
лаш усуллари, уларнинг мохияти ме-
ханизмлари ва ушбу жараёнда *Silybum
marianum* ўсимлиги ва унинг асосий
таъсир қилувчи компонентлари сили-
марин ва силибин ҳамда қўшимча нинг
қўлланилиши истиқболлари ҳамда
ушбу касалликларни диагностика қи-
лишда Ультра товушли эластографик
диагностика усулини қўллаш имкони-
ятлари бўйича адабиёт маълумотлари
тахлиллари келтирилган.

SUMMARY

**USE OF THE PLANT *SILYBUM
MARIANUM* AND ITS COMPONENTS IN
THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC
FATTY LIVER DISEASE**

Sirojiddin Sadaddinovich Akhmedov¹,
Damir Arifovich Zaredinov³,
Sadaddin Akhmedovich Akhmedov²,
Alimjon Davlatboevich Matchanov⁴

¹Family Clinic No. 30, State Institution of
the Ministry of Health of the Republic of
Uzbekistan,

²Republican Central Consultative and
Diagnostic Polyclinic, State Institution of
the Ministry of Health of the Republic of
Uzbekistan

³Center for the Development of
Professional Qualifications of Medical
Workers

⁴A.S. Sadykov Institute of Bioorganic
Chemistry, Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan

[@doctorakhmedov@gmail.com](mailto:doctorakhmedov@gmail.com)

Keywords: non-alcoholic fatty liver
disease, *Silybum marianum*, silymarin, sily-
bin. ultrasound elastographic diagnostics.

This article presents an analysis of the
literature on non-alcoholic fatty liver dis-
ease, its treatment methods, mechanisms
of their essence and the prospects for the
use of the *Silybum marianum* plant and
its main active components silymarin and
silybin in this process, as well as the pos-
sibilities of using the ultrasound elasto-
graphic diagnostic method in the diagno-
sis of these diseases.

УДК: 615.014.2:615.453.3:615.281

**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «СУЛЬФАПЕКТ»****Бекназарова Нурия Сейтбаевна, Махмудов Сардор Джалилович,
Сагдуллаев Баходир Тахирович***Институт биоорганической химии имени академика А. С. Садыкова
Академии наук Республики Узбекистан
s_telecom@mail.ru*

Ключевые слова: «Сульфапект», гранулы, биофармацевтическая оценка, *in vitro* высвобождение, сульфаметоксазол, триметоприм, пролонгированное действие.

Введение. Твердые лекарственные формы для перорального применения занимают ведущие позиции в современной фармацевтической промышленности, а их качество и терапевтическая эффективность во многом зависят от характера высвобождения действующих веществ [1]. В связи с этим особое значение приобретают биофармацевтические исследования *in vitro*, позволяющие оценить кинетику высвобождения и потенциальную биодоступность лекарственных препаратов [2].

Комбинация сульфаметоксазола и триметоприма широко применяется в клинической практике благодаря выраженному синергическому антибактериальному действию [3]. Однако влияние процессов получения готовой лекарственной формы на сохранение свойств модифицированных субстанций остается недостаточно изученным.

Особый интерес представляет гранулированная лекарственная форма оригинального антибактериального

препарата «Сульфапект», содержащая модифицированный комплекс сульфаметоксазола с пектином и триметоприм [4]. Учитывая возможное влияние pH среды желудочно-кишечного тракта на процессы растворения и высвобождения действующих веществ, актуальным является исследование профиля высвобождения препарата методом *in vitro* в условиях, моделирующих различные отделы желудочно-кишечного тракта [5-7].

Цель исследования – биофармацевтическая оценка гранулированной лекарственной формы оригинального антибактериального препарата «Сульфапект» путем изучения профиля высвобождения сульфаметоксазола и триметоприма методом *in vitro* в условиях, моделирующих различные отделы желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась гранулированная лекарственная форма «Сульфапект», содержащая модифицированный сульфаметоксазол, полученный

путем комплексообразования с пектином, и триметоприм. Модификация сульфаметоксазола пектином была направлена на улучшение его фармакокинетических свойств, повышение растворимости, снижение токсичности и обеспечение пролонгированного высвобождения. Использование пектина как полимерного носителя способствовало формированию стабильной системы доставки, обеспечивающей постепенное высвобождение действующего вещества и снижение резких колебаний его концентрации, что важно для поддержания стабильного терапевтического эффекта.

Триметоприм применяли в немодифицированной форме. Его комбинация с модифицированным сульфаметоксазолом представляет интерес благодаря синергическому механизму действия, обеспечивающему последовательное ингибирование синтеза фолиевой кислоты в бактериальной клетке и выраженный антимикробный эффект.

Одним из ключевых этапов разработки лекарственной формы являлось подтверждение сохранения фармацевтических и биофармацевтических свойств действующих веществ после гранулирования. В связи с возможным влиянием технологических процессов и вспомогательных веществ на кинетику высвобождения были проведены исследования *in vitro*.

Исследование высвобождения действующих веществ из гранулированной лекарственной формы «Сульфапект» проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Узбекистан (ГФ РУз 2.9.3), United States Pharmacopeia (USP), а также ОФС 1.4.2.0014.15, регламентирующих проведение тестов

растворения и биофармацевтических исследований лекарственных препаратов методом *in vitro* [8-10].

Профиль высвобождения изучали в средах с различными значениями pH, моделирующих условия желудочно-кишечного тракта человека:

- 0,1 М раствор хлороводородной кислоты (pH 2,0);
- фосфатный буферный раствор (pH 6,8);
- фосфатный буферный раствор (pH 7,4).

Исследование проводили методом диализа с использованием диализных мешков с молекулярно-массовой отсечкой 12–14 кДа, что позволяло моделировать диффузионное высвобождение действующих веществ через полупроницаемую мембрану.

Содержимое одного саше препарата предварительно растворяли в 200 мл теплой воды до получения однородной системы, после чего помещали в диализный мешок. Подготовленные мешки переносили в стеклянные сосуды объемом 1000 мл, содержащие соответствующие среды растворения.

Эксперимент проводили при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ и постоянном перемешивании со скоростью 100 об/мин. Отбор проб осуществляли через 8, 12, 28, 40 и 48 часов, что позволяло оценить как начальные этапы высвобождения, так и сохранение пролонгированных свойств препарата в течение длительного времени.

Количественное определение сульфаметоксазола и триметоприма в пробах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), обеспечивающим высокую чувствительность, точность и селективность анализа.

Результаты и обсуждения. Проведенные биофармацевтические исследования показали, что гранулированная лекарственная форма «Сульфапект» сохраняет характер пролонгированного высвобождения, присущий исходной модифицированной субстанции, и не оказывает отрицательного влияния на кинетику высвобождения действующих веществ. Анализ профилей высвобождения (рис. 1–3) продемонстрировал постепенное и продолжительное поступление сульфаметоксазола и триметоприма во внешнюю среду на протяжении всего периода исследования.

Сохранение постепенного характера высвобождения после гранулирования указывает на стабильность

модифицированной системы и подтверждает правильность выбора технологического подхода при разработке лекарственной формы.

В кислой среде при pH 2,0 наблюдалось более интенсивное начальное высвобождение сульфаметоксазола, что, вероятно, связано с особенностями растворимости комплекса в данных условиях (рис. 1). Однако дальнейшая кинетика сохраняла постепенный характер, что свидетельствует о способности полимерной системы регулировать скорость выхода действующего вещества даже в кислой среде. Триметоприм демонстрировал более равномерный профиль высвобождения на протяжении всего исследования.

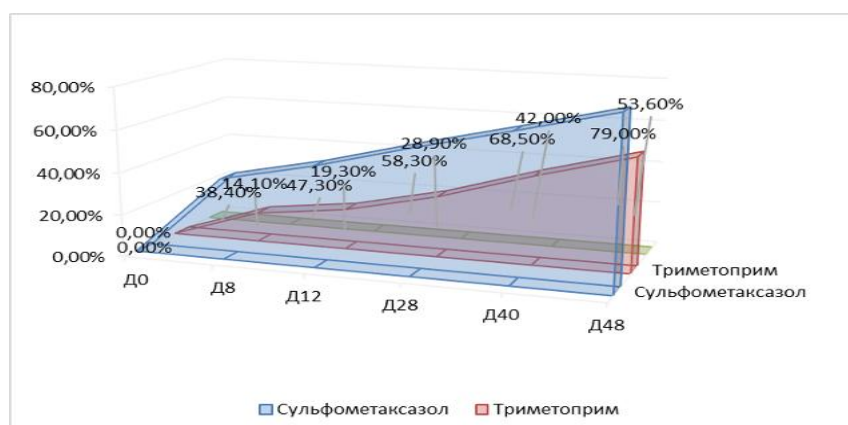


Рис.1. Результаты исследования высвобождения сульфаметоксазола и триметоприм из гранул Сульфапект при pH среды 2,0

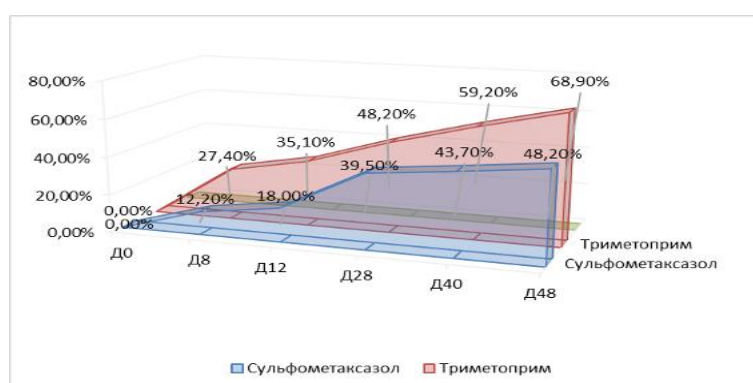


Рис.2. Результаты исследования высвобождения сульфаметоксазола и триметоприм из гранул Сульфапект при pH среды 6,8

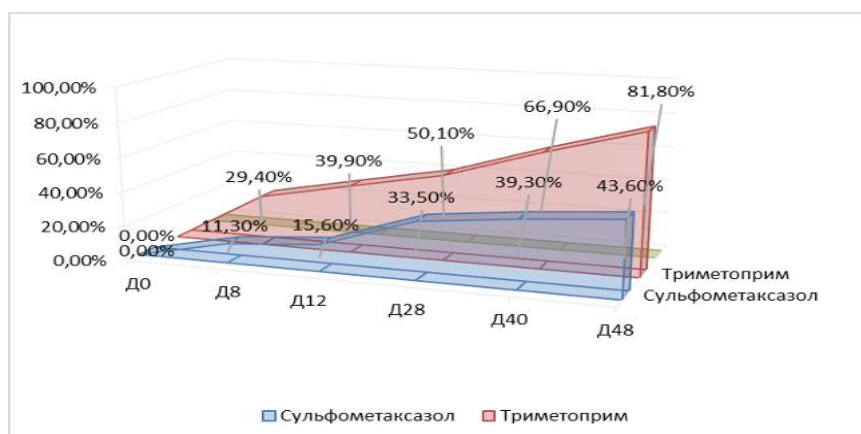


Рис.3. Результаты исследования высвобождения сульфаметоксазола и триметоприм из гранул Сульфапект при рН среды 7,4

В среде с рН 6,8 отмечался наиболее сбалансированный профиль высвобождения обоих действующих веществ (рис. 2). Постепенное увеличение концентрации сульфаметоксазола и триметоприма сохранялось в течение всего периода исследования, что подтверждает сохранение контролируемого характера высвобождения модифицированной субстанции после получения гранулированной лекарственной формы.

В среде с рН 7,4 также сохранялся постепенный характер высвобождения действующих веществ (рис. 3). Для сульфаметоксазола наблюдалось некоторое снижение интенсивности высвобождения по сравнению с более кислыми значениями рН, что может быть связано с особенностями поведения комплекса с пектином в щелочной среде. Несмотря на это, система сохраняла способность обеспечивать контролируемое высвобождение действующего вещества.

Заключение. На основании проведенных исследований установлено, что разработанная гранулированная лекарственная форма не нарушает пролонгированные свойства субстанции

«Сульфапект». Гранулированная форма обеспечивает сохранение постепенного высвобождения модифицированного сульфаметоксазола и триметоприма в широком диапазоне значений рН, характерных для различных отделов желудочно-кишечного тракта.

Полученные результаты подтверждают целесообразность выбранной технологии получения гранулированной лекарственной формы и свидетельствуют о сохранении биофармацевтических свойств исходной модифицированной субстанции после перевода её в готовую лекарственную форму.

Список литературы:

1. World Health Organization. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fifty-Fourth Report*. WHO Technical Report Series No. 1025. Geneva: WHO; 2020.
2. Thomas F. The Fundamentals of Dissolution Testing // *Pharmaceutical Technology*. – 2019. – Vol. 43, No. 10. – P. 44–47.
3. Dokoumetzidis A., Macheras P. A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System // *International Journal of Pharmaceutics*. 2006. Vol. 321. No. 1–2. P. 1–11.

4. Сагдуллаев Б. Т., Бекназарова Н. С., Ахмедов О. Р., Шомуротов Ш. А., Махмудов С. Д., Атамуратов Ф. Н., Тураев А. С. О химической модификации сульфаметоксазола с производными пектина // *Узбекский химический журнал*. Ташкент, 2019, стр.48-55.

5. Kostewicz E.S., Abrahamsson B., Brewster M., et al. *In vitro* models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms: impact of gastrointestinal pH and physiological variables. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, Vol. 189, Article 106512.

6. Ranjan A., Zugh M.N., Verma R.K., De Beer T., Kumar A. Mechanistic understanding of drug release in dissolution apparatuses – In-depth review. *Journal of Controlled Release*, 2026, Vol. 393, Article 114754. DOI:

10.1016/j.jconrel.2026.114754.

7. Vertzoni M., Butler J., Dressman J., et al. Biorelevant dissolution media to simulate the intraluminal environment of the upper gastrointestinal tract in humans. *Pharmaceutical Research*, 2024, Vol. 41, No. 2, pp.315–329.

8. Государственная фармакопея Республики Узбекистан. Т. I.– Ташкент, 2021.

9. ОФС 1.4.2.0014.15. Растворение для твердых дозированных лекарственных форм // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. – Москва, 2018.

10. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP–NF). Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2024. – General Chapter <711> Dissolution.

REZUME

«SULFAPEKT» ANTIBAKTERIAL PREPARATI QATTIQ DORI SHAKLINI BIOFARMATSEVTIK BAHOLASH

**Beknazarova Nuriya Seytbaevna,
Maxmudov Sardor Djalilovich,
Sagdullayev Bahodir Tahirovich**

*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi
академик А. С. Sodiqov nomidagi Bioorganik
kimyo institute*

s_telecom@mail.ru

Kalit so'zlar: «Sulfapekt», *granulalar, biofarmatsevtik baholash, in vitro ajralish, sulfametoksazol, trimetoprim, prolongatsion ta'sir.*

«Sulfapekt» preparatining granula dori shaklidan sulfametoksazol va trimetoprimning turli pH muhitlarida ajralib chiqish profili *in vitro* sharoitda biofarmatsevtik baholandi. Tadqiqot natijalari faol moddalarning 48 soat davomida nazoratli va prolongatsion ajralib chiqishini ko'rsatdi hamda xromatografik tahlil natijalari bilan tasdiqlandi. Olingan ma'lumotlar preparatning keng pH diapazonida barqaror ajralib chiqishini va modifikatsiyalangan tizimning funksional xususiyatlarini saqlanib qolganligini ko'rsatadi.

SUMMARY

BIOPHARMACEUTICAL ASSESSMENT OF A SOLID DOSAGE FORM OF THE ANTIBACTERIAL DRUG «SULFAPEKT»

**Beknazarova Nuriya Seytbaevna,
Maxmudov Sardor Djalilovich,
Sagdullayev Bahodir Tahirovich**

*Institute of Bioorganic Chemistry named after
Academician A. S. Sadykov of the Academy of
Sciences of the Republic of Uzbekistan*

s_telecom@mail.ru

Keywords: «Sulfapekt», *granules, biopharmaceutical assessment, in vitro release, sulfamethoxazole, trimethoprim, sustained release.*

The release profile of sulfamethoxazole and trimethoprim from the granular dosage form of “Sulfapekt” was evaluated *in vitro* under different pH conditions. The study results demonstrated controlled and prolonged release of the active substances over 48 hours, which was confirmed by chromatographic analysis. The obtained data indicate stable drug release over a wide pH range and confirm the preservation of the functional properties of the modified system.

ИЗУЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «НАВЕСТО»

Вахидова Наргиза Мухиддин кизи, Максудова Фируза Хуршидовна,
Султанова Раъно Хакимжановна

Ташкентский фармацевтический институт
dr.vaxidovanm@mail.ru

Ключевые слова: сакубитрил, валсартан, капсулы, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, острая токсичность, антигипертензивное действие.

Проведены исследования по изучению острой токсичности капсул и таблеток, покрытых плёночной оболочкой комбинированного состава, содержащих в качестве активных субстанций сакубитрил и валсартан. Результаты исследований показали, что согласно классификации веществ по токсичности данный препарат относится к малотоксичным и препарат «Навесто» - капсулы 100 мг и 200мг, разработанный в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан, в сравнении с препаратом аналогом «Юперо™» - таблетки, покрытые плёночной оболочкой в дозах 100 мг и 200 мг производства Novartis Pharma S.p.A., Италия, по специфическому действию препараты явились биологически эквивалентными.

Введение. Одним из приоритетных направлений современной фармацевтической технологии является разработка препаратов комбинированного состава: при этом активные субстанции могут входить либо в одну и ту же, либо в разные фармакотерапевтические группы [6].

Данные кардиологического общества РФ (2020 год): 30-45% населения в мире страдает гипертонической болезнью. Среди мужчин в возрасте 25-65 лет выявлено 47% больных ГБ, а среди женщин - около 40%. После 60 лет регистрируется более 60% больных гипертонической болезнью. В связи со старением населения, увеличением малоподвижных и имеющих избыточный вес людей, по прогнозу в 2025 году в мире будет 1,5 миллиарда людей имеющих ГБ, что означает увеличение больных этой болезнью на 15-20%. [7,8].

Самыми частыми причинами ранней смерти трудоспособного населения ВОЗ считает гипертоническую болезнь и атеросклероз. Осложнения, вызываемые этими заболеваниями, такие как инфаркт миокарда, хронические заболевания почек или острое нарушение мозгового кровообращения являются опасными для жизни, но и довольно часто инвалидизируют людей, делая их нетрудоспособными.

Гипертония - одна из ведущих причин смертности во всем мире. Сокраще-

ние распространенности гипертонии на 30-45% в период с 2010 по 2030 г. входит в число глобальных целей в области борьбы с неинфекционными заболеваниями, а также артериальная гипертензия практически представляет собой не одно, а целую группу заболеваний, общий признак которых – повышенное артериальное давление. Эта болезнь чаще всего проявляется у людей преклонного возраста и у тех, кто страдает избыточным весом, кроме этого риск развития гипертонической болезни выше у того, кто имеет родственников, подверженных этому заболеванию [6,8].

Гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия) - это хроническое заболевание, характеризующееся стойким повышением артериального давления (АД) от 140/90 мм рт. ст. и выше, несвязанное с явными болезнями других органов. Причинами часто являются стресс, генетика, ожирение и избыток соли. Без контроля ведет к поражению сердца, мозга и почек.

Учитывая вышеизложенное, в Ташкентском фармацевтическом институте ведутся исследования по разработке капсулы в дозах 100 мг и 200 мг комбинированного состава, включающих в качестве активных субстанций сакубитрил и валсартан.

Целью настоящих исследований явилось изучение острой токсичности антианальгезирующего действия разработанных комбинированных капсул.

Материалы и методы. В начальной серии экспериментов были проведены исследования по изучению острой токсичности разработанных капсулы и таблеток в дозах 100 мг и 200 мг. Данный показатель изучали общепринятым методом, описанным в литера-

туре, однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности, для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов и самок в количестве 60 голов, массой тела 19 - 21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. С целью изучения острой токсичности и определения LD₅₀, из сравниваемых препаратов приготовили 10% водную суспензию (2 кап + 2 мл H₂O) [1,2].

Эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях. В первой серии эксперимента белых мышей разделили на 5 групп по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутрижелудочно вводили 10% водную суспензию препарата «Навесто» - капсулы 100мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте следующим образом: в дозах 1000 мг/кг (0,2мл); 1500 мг/кг (0,3мл); 2000 мг/кг (0,4мл); 2500 мг/кг (0,5мл); 3000мг/кг (0,6мл).

Во второй серии эксперимента, аналогично белых мышей разделили на 3 группы по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутрижелудочно вводили 10% водную суспензию препарата «Юперо™» - таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозах 100 мг и 200 мг, производства Novartis Pharma S.p.A., Италия следующим образом: в дозах 800 мг/кг (0,4мл); 1200 мг/кг (0,6мл); 1600 мг/кг (0,8мл).

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 [3].

Результаты и обсуждение. При изучении острой токсичности препарата «Навесто» - капсулы 100 мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан, были получены следующие данные:

1 группа (доза 1000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении, функциональном состоянии, видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти, 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, физиологических показателях мышей 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 1500 мг/кг): после введения препарата у мышей наблюдалась вялость, малоподвижность.

На пятый день, у двух мышей наблюдалось боковое положение. В течение дня эти мыши погибли. Оставшиеся в живых мыши стали активными, потребление воды и пищи в норме. На шестой день и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений не наблюдалось. Гибели остальных мышей не наблюдалось.

3 группа (доза 2000 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 четвертые сутки, оставшиеся в живых мыши оставались вялыми, потребление корма и воды пассивное. На третьи сутки и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений не наблюдалось. Гибели остальных мышей не наблюдалось [5].

4 группа (доза 2500 мг/кг): введение препарата вызвало боковое положение у всех мышей в этой группе, в течение двух дней погибло 4 мышей.

На вторые и третьи сутки оставшаяся мышь оставалась вялой. На четвертые сутки и в последующие дни у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений и гибели не наблюдалось.

5 группа (доза 3000 мг/кг): в течение двух дней от признаков интоксикации погибли все мыши в этой группе (таблица №1).

Аналогичные данные были получены при изучении острой токсичности препарата «ЮпероTM», производства Novartis Pharma S.p.A., Италия.

При введении препарата в дозах 100 мг острой токсичности и определения LD_{50} , из сравниваемых препаратов приготовили 10 % водный раствор (2таб+2мл H_2O). Эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях.

В первой серии эксперимента мышам вводили препарат «Навесто» - капсулы 100 мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, следующим образом: в дозах 1000 мг/кг (0,2 мл); 1500 мг/кг (0,3 мл); 2000 мг/кг (0,4 мл); дозе 2500 мг/кг (0,5 мл); дозе 3000 мг/кг (0,6мл).

Таблица № 1

Определение острой токсичности (LD_{50}) препарата «Навесто», капсулы в дозе 100мг

№ жив-ных	«Навесто», капсулы 100мг				«Юперо™» таблетки, производства Novartis Pharma S.p.A. Италия			
	доза		путь введения	результат	доза		путь введения	результат
	мг/кг	мл			мг/кг	мл		
1	1000	0,2	Per os	0/6	1000	0,2	Per os	0/6
2	1500	0,3	Per os	2/6	1500	0,3	Per os	2/6
3	2000	0,4	Per os	3/6	2000	0,4	Per os	3/6
4	2500	0,5	Per os	4/6	2500	0,5	Per os	4/6
5	3000	0,6	Per os	6/6	3000	0,6	Per os	6/6
LD_{50}	1900 (1347± 2679) мг/кг				1950 (1652± 2301) мг/кг			

Во второй серии эксперимента мышам вводили препарат сравнения «Юперо™» - таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, производства Novartis Pharm S.p.A., Италия следующим образом: в дозах 1000 мг/кг (0,2мл); 1500 мг/кг (0,3мл); 2000 мг/кг (0,4 мл); 2500 мг/кг (0,5 мл); 3000 мг/кг (0,6 мл).

Следующий этап исследований был направлен на острую токсичность сравниваемых препаратов «Навесто» - капсулы 200 мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан и «Юперо™» - таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, производства Novartis Pharma

S.p.A., Италия, изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением LD_{50} и класса токсичности [1,7].

Для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов и самок в количестве 60 голов, массой тела 19-21г, выдержанных на карантине в течение 14 дней. До и в период экспериментов мыши находились в виварии при температуре воздуха +20-22°C, влажности - не более 50%, объеме воздухообмена (вытяжка: приток) - 8:10, в световом режиме - день-ночь. Мышей размещали в стандартных пластиковых клетках и содержали на стандарт-

ном рационе, а также сравниваемых препаратов приготовили 10% водные суспензии, из расчёта: 1 капсула + 2 мл воды очищенной [4,5].

Проведение эксперимента. Эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях. В первой серии эксперимента мышам вводили препарат «Навесто» - капсулы 200 мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте следующим образом: в дозах 1000 мг/кг (0,2мл); 1500 мг/кг (0,3мл); 2000 мг/кг (0,4мл); 2500 мг/кг (0,5мл); 3000 мг/кг (0,6мл).

Во второй серии эксперимента мышам вводили препарат сравнения «Юперо™» таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг, производства Novartis Pharma S.p.A., Италия следующим образом: в дозах 1000 мг/кг (0,2мл); 1500 мг/кг (0,3мл); 2000 мг/кг (0,4мл); 2500 мг/кг (0,5мл); 3000 мг/кг (0,6мл).

Далее за мышами всех групп наблюдали ежечасно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Со второго дня наблюдение вели ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, при этом вели наблюдение 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 [3,4,5].

При изучении острой токсичности препарата «Навесто» - капсулы 200мг, 1 группа (доза 1000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении, функциональном состоянии 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, физиологических показателях мышей не было, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было. 2 группа (доза 1500 мг/кг): вялость, малоподвижность. На пятый день, у одной мыши наблюдалось боковое положение. В течение дня эта мышь погибла. Оставшиеся в живых мыши стали активными, потребление воды и пищи в норме. На шестой день и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений не наблюдалось.

Гибели остальных мышей не наблюдалось, 3 группа (доза 2000 мг/кг): после введения препарата у мышей наблюдалась вялость, малоподвижность. У трёх мышей наблюдалось боковое положение. Эти мыши погибли в течение третьего и четвертого дня. На четвертые сутки, оставшиеся в живых мыши, оставались вялыми, потребление корма и воды пассивное. На третьи сутки и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиоло-

гических показателей отклонений не наблюдалось. Гибели остальных мышей не наблюдалось (таблица №2).

4 группа (доза 2500 мг/кг) – введение препарата вызвало боковое положение у всех мышей в этой группе, в течение двух дней погибло 5 мышей.

На вторые и третьи сутки оставшаяся мышь оставалась вялой. На четвертые сутки и в последующие дни у мыши в поведении и физиологических показателях отклонений и гибели не наблюдалось.

Таблица №2

Определение острой токсичности (LD_{50}) препарата «Навесто», капсулы в дозе 200 мг

№ жив-ных	«Навесто», капсулы 200мг				«Юпериио™» таблетки, производства Novartis Pharma S.p.A. Италия			
	доза		путь введения	результат	доза		путь введения	результат
	мг/кг	мл			мг/кг	мл		
1	1000	0,2	Per os	0/6	1000	0,2	Per os	0/6
2	1500	0,3	Per os	1/6	1500	0,3	Per os	2/6
3	2000	0,4	Per os	3/6	2000	0,4	Per os	3/6
4	2500	0,5	Per os	5/6	2500	0,5	Per os	5/6
5	3000	0,6	Per os	6/6	3000	0,6	Per os	6/6
LD_{50}	1950 (1652± 2301) мг/кг				1850 (1492± 2294) мг/кг			

5 группа (доза 3000 мг/кг) - в течение двух дней от признаков интоксикации погибли все мыши в этой группе, LD_{50} препарата «Саваген» - таблетки 200мг, составила 1950 (1652+2301) мг/кг. Аналогичные данные были получены при изучении острой токсичности препарата «Юпериио™» - 200мг, LD_{50} препарата составила 1850 (1492 +2294) мг/кг.

Выводы. Полученные данные показывают, что препарат «Навесто» - капсулы 100 мг и 200 мг, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан в сравнении с препаратом аналогом «Юпериио™» - таблетки, покрытые пленочной оболочкой в дозах 100 мг и 200 мг (с. TUL17. 11/2025, № и дата регистр. DV/X 02685/02/17 17/02/17 04/03/22), про-

изводства Novartis Pharma S.p.A., Италия по специфическому действию препараты явились биологически эквивалентными.

Список литературы

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. - С. 284.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. - С.27-30.
3. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. / В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное / М.: -2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - С.41-54.

4. 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.

5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. - С.81-90.

6. Фролова Е.В. Артериальная гипертензия // Russian Family Doctor. - 2016. - №.20(2). - С.6-18.

7. Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении // Артериальная гипертензия. - 2016. - №22(2). - С.132-138.

8. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления // Consilium Medicum. - 2017. - №19(1). - С.8-9.

9. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Возможности оптимизации гипотензивной терапии: хронотерапия ночной артериальной гипертонии // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2017. - №1.- С.18-23.

РЕЗЮМЕ

«НАВЕСТО» ПРЕПАРАТИНИНГ ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИНИ ЎРГАНИШ

**Вахидова Наргиза Мухиддин кизи,
Максудова Фируза Хуршидовна,
Султанова Раъно Хакимжановна**

Тошкент фармацевтика институти
dr.vaxidovanm@mail.ru

Калит сўзлар: *сакубитрил, валсартан, капсула, қобиқли таблеткалар, ўткир заҳарлик, антигипертензивн таъсир.*

Фаол моддалар сифатида сакубитрил ва валсартанни ўз ичига олган қолип билан қопланган комбинирланган капсула ва таблеткаларнинг ўткир заҳарлилигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, касалликларнинг ўткир заҳарлилигини таснифига кўра, ушбу препарат Ўзбекистондаги Тошкент фармацевтика институти томонидан ишлаб чиқилган «Навесто» 100 мг ва 200 мг дозалардаги, паст токсик препарат бўлиб, аналог дори препарат Италия томонидан ишлаб чиқарилган Novartis Pharma S.p.A., «Юперо™» қолип билан қопланган 100 мг ва 200 мг дозалардаги таблеткалар билан таққослаганда токсик эмаслиги ва бир бирига биологик эквивалентлиги исботланди.

SUMMARY

STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF THE PREPARATION “NAVESTO”

**Vakhidova Nargiza Mukhiddin kizi,
Maksudova Firuza Khurshidovna,
Sultanova Rano Khakimjanovna**

Tashkent Pharmaceutical Institute
dr.vaxidovanm@mail.ru

Keywords: *sacubitril, valsartan, capsules, film-coated tablets, acute toxicity, antihypertensive activity.*

Studies were conducted to evaluate the acute toxicity of combined capsules and film-coated tablets containing sacubitril and valsartan as active pharmaceutical ingredients. The results demonstrated that, according to the accepted classification of toxicity, the investigated medicinal product belongs to the group of low-toxic substances. The medicinal product “Navesto” (100 mg and 200 mg capsules), developed by the Tashkent Pharmaceutical Institute, was compared with the reference product “Yuperio™” (100 mg and 200 mg film-coated tablets) manufactured by Novartis Pharma S.p.A.. The findings confirmed the absence of significant toxicity and demonstrated biological equivalence of the products in terms of specific pharmacological action.

УДК: УДК: 616.8-008.6:376.42-053:612.392.69

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ИММУННО-ЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Зуфарова Нодира Иброхим қизи

Ташкентский государственный медицинский университет

aznodira00@gmail.com

Ключевые слова: синдром Дауна, дети, витамин Д, микроэлементы, иммунитет, эндокринные нарушения, метаболизм.

Синдром Дауна является одной из наиболее распространённых хромосомных патологий, сопровождающейся комплексными клинико-метаболическими, иммунными и эндокринными нарушениями. Целью настоящего обзора явился анализ современных международных данных, посвящённых изучению особенностей метаболического, иммунного и эндокринного статуса у детей с синдромом Дауна. Показано, что у данной категории пациентов выявляются выраженные нарушения микроэлементного состава, дефицит витамина Д, дисфункция щитовидной железы и иммунная дисрегуляция. Установлено, что указанные изменения формируют патогенетическую основу высокой частоты инфекционных, аутоиммунных и метаболических заболеваний. Обоснована необходимость раннего выявления и комплексной персонализированной коррекции выявленных нарушений.

Синдром Дауна (СД) представляет собой генетически обусловленное заболевание, возникающее вследствие трисомии 21-й хромосомы, и характе-

ризуется сложным комплексом морфологических, функциональных и метаболических нарушений. Частота рождения детей с данным синдромом составляет в среднем 1 на 700–1000 новорождённых, при этом риск увеличивается с возрастом матери. В последние десятилетия отмечается значительное увеличение продолжительности жизни пациентов с СД, достигающее 55–60 лет, что обуславливает рост значимости изучения хронических соматических, метаболических, иммунных и эндокринных нарушений, формирующих долгосрочный прогноз.

Патогенетической основой синдрома Дауна является гиперэкспрессия генов, локализованных на 21-й хромосоме, включая гены, кодирующие супероксиддисмутазу (SOD1), амилоидный предшественник (APP), а также ряд регуляторов иммунного ответа. Избыточная экспрессия данных генов приводит к усилению процессов оксидативного стресса, накоплению свободных радикалов и повреждению клеточных структур. Установлено, что уровень оксидативного стресса у па-

циентов с СД значительно выше, чем в общей популяции, что играет ключевую роль в формировании как метаболических, так и нейродегенеративных изменений.

Метаболические нарушения при синдроме Дауна носят системный характер. У детей с СД отмечается снижение основного обмена на 10–15%, что способствует формированию положительного энергетического баланса и развитию ожирения. Частота избыточной массы тела и ожирения достигает 30–50%, особенно в школьном возрасте. Инсулинорезистентность выявляется у 20–35% пациентов, а нарушения липидного обмена, включая повышение уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности, – у 25–45% детей. Эти изменения формируют предпосылки для раннего развития метаболического синдрома.

Особое значение в регуляции метаболических процессов принадлежит витамину Д, который в последние годы рассматривается как гормоноподобное вещество с широким спектром биологических эффектов. У детей с синдромом Дауна дефицит витамина Д (уровень 25(OH)D <20 нг/мл) выявляется в 60–90% случаев, а недостаточность – ещё у 10–30%. Причинами данного состояния являются как сниженная инсоляция, так и особенности метаболизма витамина Д, включая возможные нарушения его активации в печени и почках. Дефицит витамина Д ассоциирован с развитием остеопении (40–60%), мышечной гипотонии, а также с нарушением иммунного ответа и повышенной восприимчивостью к инфекциям.

Важным компонентом патогенеза является микроэлементный дисба-

ланс. По данным современных исследований, дефицит цинка выявляется у 50–80% детей с СД, селена – у 40–70%, магния – у 30–60%. Одновременно наблюдается относительное повышение уровня меди, что приводит к увеличению соотношения Cu/Zn – одного из маркеров оксидативного стресса. Нарушения микроэлементного статуса приводят к снижению активности антиоксидантных ферментов, включая глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу, что усиливает повреждение клеток и тканей. Кроме того, дефицит микроэлементов оказывает негативное влияние на когнитивное развитие и рост ребёнка.

Иммунная система при синдроме Дауна характеризуется выраженной дисрегуляцией. Установлено снижение количества Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+) и нарушение их функциональной активности у 30–50% пациентов. Нарушения гуморального иммунитета, включая снижение продукции иммуноглобулинов, выявляются у 20–40% детей. Одновременно отмечается хроническая активация воспалительного ответа с повышением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), что свидетельствует о наличии состояния хронического субклинического воспаления. Частота рецидивирующих инфекций дыхательных путей достигает 60–80%, что является одной из основных причин госпитализации детей с СД.

Особое внимание уделяется повышенной склонности к аутоиммунным заболеваниям. Целиакия диагностируется у 5–12% пациентов, аутоиммунный тиреоидит – у 10–30%, сахарный диабет 1 типа встречается в 3–4 раза чаще, чем в общей популяции. Данные

изменения обусловлены нарушением иммунологической толерантности и хронической активацией иммунной системы.

Эндокринные нарушения занимают одно из ведущих мест в структуре сопутствующей патологии. Наиболее распространённой является патология щитовидной железы. Частота гипотиреоза составляет от 20 до 50%, при этом врождённый гипотиреоз встречается у 2–7% новорождённых, а субклинические формы выявляются у 13–63% пациентов. Нарушения функции щитовидной железы оказывают значительное влияние на рост, развитие центральной нервной системы и когнитивные функции.

Кроме того, у детей с синдромом Дауна отмечаются нарушения костного метаболизма, включая остеопению и остеопороз (40–60%), что связано с дефицитом витамина D, сниженной физической активностью и гормональными изменениями. Указанные нарушения повышают риск переломов и требуют своевременной диагностики и коррекции.

Следует подчеркнуть, что витамин D играет ключевую роль в регуляции иммунной системы. Он влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и способствует поддержанию иммунологической толерантности. Установлена отрицательная корреляция между уровнем витамина D и маркерами воспаления (r до $-0,7$), что свидетельствует о его противовоспалительном действии. Дефицит витамина D усиливает аутоиммунные процессы и повышает риск инфекционных заболеваний.

Таким образом, синдром Дауна представляет собой мультисистемное состояние, при котором генетические изменения тесно связаны с метаболическими, иммунными и эндокринными нарушениями. Взаимодействие оксидативного стресса, дефицита микроэлементов и витамина D, а также иммунной дисрегуляции формирует единый патогенетический каскад, определяющий клиническое течение заболевания.

Современные подходы к ведению пациентов с синдромом Дауна должны быть основаны на принципах мультидисциплинарности и персонализированной медицины. Обязательным является регулярный мониторинг уровня витамина D, микроэлементного статуса, функции щитовидной железы и показателей иммунной системы. Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных нарушений позволяют снизить частоту осложнений, улучшить физическое и когнитивное развитие, а также повысить качество жизни пациентов.

Заключение: Дети с синдромом Дауна характеризуются выраженными клиничко-метаболическими и иммунно-эндокринными нарушениями, включающими дефицит витамина D, микроэлементный дисбаланс, иммунную дисрегуляцию и эндокринные расстройства. Указанные изменения взаимосвязаны и формируют патогенетическую основу сопутствующей патологии. Современные подходы к ведению пациентов должны быть направлены на раннее выявление и персонализированную коррекцию данных нарушений, что позволит повысить эффективность профилактических и лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Bull M.J. Health supervision for children with Down syndrome // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 393–406.
2. Molinari S., Garavelli L., Mainardi P.C. Endocrine and metabolic features in children with Down syndrome // *Frontiers in Endocrinology*. – 2024. – Vol. 15. – Article 1348397.
3. Ravančić M.E. Nutritional aspects and supplementation in Down syndrome // *IntechOpen*. – London, 2022. – P. 1–18.
4. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9365. – P. 1281–1289.
5. Saghazadeh A., Mahmoudi M., Rezaei N. et al. Micronutrient status in Down syndrome: a systematic review // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 43. – P. 156–164.
6. Stagi S., Lapi E., Romano S. et al. Determinants of vitamin D levels in children and adolescents with Down syndrome // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 896758.
7. Valle M.S., Russo C., Surdo S. et al. Pathophysiological role of vitamin D deficiency in Down syndrome // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 21. – Article 10756.

SUMMARY**CLINICAL, METABOLIC AND IMMUNO-ENDOCRINE FEATURES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME (LITERATURE REVIEW)****Zufarova Nodira Ibrokhim qizi***Tashkent State Medical University*[*aznodira00@gmail.com*](mailto:aznodira00@gmail.com)

Keywords: *Down syndrome, children, vitamin D, micronutrients, immunity, endocrine disorders, metabolism.*

Down syndrome is one of the most common chromosomal disorders, characterized by complex clinical, metabolic, immune, and endocrine abnormalities. The aim of this review was to analyze current international data on the features of metabolic, immune, and endocrine status in children with Down syndrome. It has been shown that this group of patients exhibits significant disturbances in micronutrient status, vitamin D deficiency, thyroid dysfunction, and immune dysregulation. These alterations form the pathogenetic basis for the high prevalence of infectious, autoimmune, and metabolic diseases. The necessity of early detection and compre-

hensive personalized correction of these disorders has been substantiated.

Conclusion: Children with Down syndrome are characterized by pronounced clinical, metabolic, and immuno-endocrine disturbances, including vitamin D deficiency, micronutrient imbalance, immune dysregulation, and endocrine disorders. These changes are interrelated and form the pathogenetic basis of associated comorbidities. Modern approaches to patient management should be aimed at early detection and personalized correction of these disturbances, which will improve the effectiveness of preventive and therapeutic interventions.

REZUME
KLINIK, METABOLIK VA IMMUNO-ENDOKRIN XUSUSIYATLAR DAUN
SINDROMLI BOLALARDA (ADABIYOTLAR TAHLILI)

Zufarova Nodira Ibrohim qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

[*aznodira00@gmail.com*](mailto:aznodira00@gmail.com)

Kalit soʻzlar: *Daun sindromi, bolalar, vitamin D, mikroelementlar, immunitet, endokrin buzilishlar, metabolizm.*

Daun sindromi eng keng tarqalgan xromosomal kasalliklardan biri boʻlib, murakkab klinik, metabolik, immun va endokrin buzilishlar bilan tavsiflanadi. Ushbu sharhning maqsadi Daun sindromli bolalarda metabolik, immun va endokrin holatning xususiyatlari boʻyicha zamonaviy xalqaro maʼlumotlarni tahlil qilishdan iborat. Aniqlanishicha, ushbu bemorlar guruhida mikroelementlar holatining sezilarli buzilishlari, vitamin D yetishmovchiligi, qalqonsimon bez disfunktsiyasi va immun disregulyatsiya kuzatiladi. Mazkur oʻzgarishlar infeksiyalar, autoimmun va metabolik kasalliklarning yuqori uchrashishining patogenetik asosini tashkil etadi. Ushbu buzilishlarni erta aniqlash va kompleks,

shaxsga yoʻnaltirilgan korrektsiyani amalga oshirish zarurligi asoslab berilgan.

Xulosa: Daun sindromli bolalar yaqqol ifodalangan klinik, metabolik va immuno-endokrin buzilishlar bilan tavsiflanadi, jumladan vitamin D yetishmovchiligi, mikroelementlar disbalansi, immun disregulyatsiya va endokrin buzilishlar. Ushbu oʻzgarishlar oʻzaro bogʻliq boʻlib, hamroh patologiyalarning patogenetik asosini shakllantiradi. Bemorlarni zamonaviy boshqarish yondashuvlari ushbu buzilishlarni erta aniqlash va shaxsga yoʻnaltirilgan korrektsiyaga qaratilishi lozim, bu esa profilaktik va davolash choralarining samaradorligini oshirish imkonini beradi.

УДК 616.72-002.77-036.12-07:616-07

TIZIMLI SKLERODERMIYANING KLINIK XUSUSIYATLARI VA ERTA TASHXISI**Kadomseva Larisa Viktorovna, Daminov Rustam Utkirovich,
Polikarpova Natalya Vladimirovna, Turdiyeva Shaxnoza Asrorovna***Toshkent davlat tibbiyot universiteti*
shaxnoza.turdiyeva.uz@gmail.com

Dolzarbligi. *Tizimli sklerodermiya (TSD) biriktiruvchi to'qimaning tizimli auto-immun kasalliklari guruhiga mansub bo'lib, teri va ichki a'zolarining progressiv fibrozi, mikrotsirkulyator oqimning shikastlanishi va yaqqol immunologik buzilishlar bilan tavsiflanadi [1,6,10]. Kasallik klinik ko'rinishlarning sezilarli polimorfizmi, kechishining o'zgaruvchanligi va hayotiy muhim a'zolar, jumladan o'pka, yurak, buyraklar va oshqozon-ichak trakti asoratlarining yuqori chastotasi bilan ajralib turadi [6,11].*

Epidemiologik tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, turli mamlakatlarda tizimli sklerodermiyaning tarqalishi har 1 million aholiga 50 tadan 300 tagacha holatni tashkil etadi, yillik kasallanish esa har 1 million kishiga 2-20 ta yangi holatni tashkil etadi [8,13]. Kasallik ko'pincha o'rta yoshlilarda, asosan 40–60 yoshlarda aniqlanadi. Shu bilan birga, bemorlar orasida ayollarning sezilarli ustunligi qayd etilgan bo'lib, bu immun javobning o'ziga xos xususiyatlari va gormonal omillar bilan izohlanadi [3,8].

So'nggi yillarda tizimli sklerodermiyani aniqlash darajasi ortib borayotgani kuzatilmoqda, bu esa diagnostika usullarining takomillashuvi, zamonaviy laboratoriya tekshiruvlarining joriy etilishi va turli ixtisoslikdagi shifokorlarning klinik hushyorligini oshirishi bilan bog'liq [2,4]. Shunga qaramay, kasallikni erta tashxislash murakkab vazifa bo'lib qolmoqda, chunki dastlabki belgilar o'ziga xos bo'lmasligi va uzoq vaqt davomida aniqlanmasligi mumkin [14].

Kasallikning erta bosqichlarida eng xarakterli ko'rinish Reyno sindromi bo'lib, u kasallikning boshqa klinik belgilari rivojlanishidan bir necha yil oldin kuzatilishi mumkin [6,10]. Bundan tashqari, bemorlarda ko'pincha qo'llarning shishishi, bo'g'im og'riqlari, teri tarangligi, qon tomir buzilishlari va teleangiektaziyalar kuzatiladi, bular mikrotsirkulyatsiya va biriktiruvchi to'qimaning erta o'zgarishlarini aks ettiradi [4,11].

Tizimli sklerodermiyani tashxislashda immunologik tekshiruvlar, jumladan antinuklear antitanalar (ANA), topoizomeraza I ga qarshi antitanalar (anti-Scl-70) va antitsentromer antitanalarni aniqlash alohida ahamiyatga ega [5,10]. Ushbu markerlar kasallikni erta bosqichlarda aniqlash va uning kechish xususiyatlarini bashorat qilish imkonini beradi. Bundan tashqari, tirnoq o'rnining kapillyaroskopiyasi erta tashxis qo'yishning muhim usuli bo'lib, u sezilarli klinik belgilar paydo bo'lishidan oldin ham mikrotsirkulyatsiyaning o'ziga

xos o'zgarishlarini aniqlash imkonini beradi [15].

Tizimli sklerodermiyaning muhim jihati ichki a'zolarining shikastlanishi bo'lib, u o'pkaning interstitsial shikastlanishi, o'pka gipertenziyasi, yurak va gastroenterologik buzilishlar bilan namoyon bo'lishi mumkin [12]. Ushbu asoratlar ko'p jihatdan kasallikning prognozini va bemorlarning hayot sifatini belgilaydi.

Zamonaviy tadqiqotlar tizimli sklerodermiyada fibroz, immunologik buzilishlar va qon tomir patologiyasining rivojlanish mexanizmlarini o'rganishga qaratilgan bo'lib, bu kasallikni davolash va erta tashxislashda yangi yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini beradi [6,11]. Kasallikni o'z vaqtida aniqlash va patogenetik davolashni boshlash imkonini beruvchi erta klinik belgilar va xavf omillarini aniqlashga alohida e'tibor qaratilmoqda [14].

Shunday qilib, tizimli sklerodermiyaning klinik xususiyatlarini o'rganish va eng ma'lumotli diagnostik mezonlarni aniqlash zamonaviy revmatologiyaning dolzarb vazifasi bo'lib qolmoqda. Kasallikni erta tashxislash o'z vaqtida terapiya tayinlash va og'ir asoratlar rivojlanishining oldini olishda muhim ahamiyatga ega.

Tadqiqotning maqsadi tizimli sklerodermiya bilan og'irgan bemorlarning klinik xususiyatlari va laborator ko'rsatkichlarini o'rganish hamda kasallikni erta tashxislashning eng muhim belgilarini aniqlashdan iborat.

Tadqiqot materiallari va usullari: Tadqiqot klinik-kuzatuv xususiyatiga ega bo'lib, revmatologiya bo'limi bazasida o'tkazildi. Tadqiqotga kuzatuv davrida tekshiruv va davolanishda bo'lgan tizimli sklerodermiya tashxisi qo'yilgan 26 nafar bemor kiritildi. Bemorlarning yoshi 46 yoshdan 68 yoshgacha bo'lib, o'rtacha yoshi $56,3 \pm 6,4$ yoshni tashkil etdi. Tad-

qiqot guruhi tarkibida ayollarning sezilarli ustunligi qayd etildi - 21 nafar bemor (80,8%), erkaklar esa 5 nafar (19,2%) bo'lib, bu tizimli sklerodermiyaning ma'lum epidemiologik xususiyatlariga mos keladi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari quyidagilardan iborat edi: ACR/EULAR tasniflash mezonlariga muvofiq tizimli sklerodermiya tashxisi qo'yilganligi; bemorlarning yoshi 18 yoshdan kattaligi; kasallikning klinik belgilari mavjudligi; bemorlarning tadqiqotda ishtirok etishga xabardor roziligi.

Istisno mezonlari quyidagilar edi: biriktiruvchi to'qimaning boshqa tizimli autoimmun kasalliklarining mavjudligi; dekompensatsiya bosqichidagi og'ir yondosh kasalliklar; bemorning tadqiqotda ishtirok etishdan bosh tortishi.

Barcha bemorlarga kompleks klinik-laborator va instrumental tekshiruvlar o'tkazildi.

Klinik tekshiruv quyidagilarni o'z ichiga oldi: shikoyatlar va kasallik anamnezini yig'ish; jismoniy tekshiruv; teri o'zgarishlari va qon tomir belgilarini baholash; bo'g'im sindromini aniqlash; ichki a'zolarining shikastlanish belgilarini baholash.

Kasallikning erta klinik belgilarini, jumladan Reyno sindromi, terining qalinlashishi, qo'llarning shishishi, artralgiya, teleangiektaziya va oshqozon-ichak trakti hamda nafas olish tizimining zararlanish belgilarini aniqlashga alohida e'tibor qaratildi.

Tadqiqotning laborator usullari quyidagilardan iborat: umumiy qon tahlili; biokimyoviy qon tahlili; antinuklear antitanachalar (ANA) darajasini aniqlash; yalig'lanish faolligi markerlarini aniqlash.

Mikrotsirkulyatsiya holatini baholash uchun tirnoq o'rnida kapillyaroskopi-

ya o'tkazildi, bu esa o'ziga xos qon tomir o'zgarishlarini aniqlash imkonini beradi.

Instrumental tekshiruv usullari quyidagilarni o'z ichiga oldi: ichki a'zolarini ultratovush tekshiruvi; ko'krak qafasi a'zolarini rentgenologik tekshirish; zarur hollarda o'pkaning kompyuter tomografiyasi.

Olingan ma'lumotlarni statistik qayta ishlash variatsion statistika usullari yordamida amalga oshirildi. Miqdoriy ko'rsatkichlar natijalari o'rtacha qiymat va standart og'ish ($M \pm SD$) ko'rinishida taqdim etilgan. Ko'rsatkichlar o'rtasidagi farqlarni baholash uchun statistik ahamiyatlilik mezonlaridan foydalanildi. Farqlar $p < 0,05$ bo'lganda statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

Tadqiqot natijalari: Kasallikning erta belgilarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, eng ko'p uchraydigan dastlabki belgi Reyno sindromi bo'lib, u 22 nafar bemorda

(84,6%) qayd etilgan. 14 nafar bemorda (53,8%) ushbu alomat yakuniy tashxis qo'yilishidan 2-4 yil oldin paydo bo'lgan, bu esa uning tizimli sklerodermiyaning eng erta belgilaridan biri sifatidagi ahamiyatini tasdiqlaydi. Tadqiqotga kiritilgan vaqtda kasallikning o'rtacha davomiyligi $6,2 \pm 2,8$ yilni tashkil etdi, bunda bemorlarning aksariyatida (17 kishi; 65,4%) kasallikning davomiyligi 5-yildan oshgan. 9 nafar bemorda (34,6%) kasallik oxirgi 3-5 yil ichida aniqlangan.

Kasallikning dastlabki belgilarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, eng ko'p uchraydigan dastlabki belgi Reyno sindromi bo'lib, u 22 bemorda (84,6%) qayd etilgan. 14 nafar bemorda (53,8%) ushbu alomat yakuniy tashxis qo'yilishidan 2-4 yil oldin paydo bo'lgan, bu uning tizimli sklerodermiyaning eng erta belgilaridan biri sifatidagi ahamiyatini tasdiqlaydi

1-jadval

Tizimli sklerodermiya bilan og'rigan bemorlarda anamnestik xavf omillari (n=26)

Anamnez omili	Bemorlar soni (n)	Chastotasi%
Reyno sindromi anamnezi	22	84,6
Sovuqda uzoq vaqt qolish	16	61,5
Surunkali stress	14	53,8
Kimyoviy moddalar bilan kasbiy aloqa qilish	7	26,9
Chekish	9	34,6
Autoimmun kasalliklar bo'yicha irsiy moyillik	6	23,1
O'tkazilgan virusli infeksiyalar	12	46,2
Dori-darmonlarni uzoq vaqt qo'llash	5	19,2
Surunkali yallig'lanish kasalliklarining mavjudligi	8	30,8

Bundan tashqari, kasallikning dastlabki bosqichlarida qo'llarning shishishi 15 nafar bemorda (57,7%) kuzatilgan, artralgiya esa 13 nafar bemorda (50,0%) yaqqol teri o'zgarishlari paydo bo'lishidan oldin kuzatilgan. 18 nafar bemorda (69,2%) anamnezda terining taranglashishi va qattiqlashishi aniqlangan, bunda 12 nafar bemorda (46,2%) teri o'zgarishlarining asta-sekin rivojlanishi kuzatilgan.

Kasallikning qon tomir ko'rinishlari ham anamnestik ma'lumotlar tarkibida muhim o'rin egallagan. Anamnezida teleangiektaziyalar 10 nafar bemorda (38,5%), sovuq yoki emotsional stress ta'sirida barmoqlarning sovuq qotishi va uvishishi epizodlari 20 nafar bemorda (76,9%) kuzatilgan.

Bir qator hollarda anamnezda ichki a'zolarining shikastlanish belgilari qayd etilgan. Qizilo'ngach motorikasining buzilishi bilan bog'liq disfagiya 8 nafar bemorda (30,8%) qayd etilgan bo'lsa, jismoniy zo'riqish paytida nafas qisilishi epizodlari 7 nafar bemorda (26,9%) kuzatilgan.

Shunday qilib, anamnestik ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, bemorlarning aksariyatida kasallik qon tomir va teri belgilaridan boshlangan bo'lib, ular ko'pincha

tashxis qo'yishdan 2-4 yil oldin yuzaga kelgan. Olingan ma'lumotlar kasallikni o'z vaqtida tashxislash uchun Reyno sindromi va tizimli sklerodermiyaning boshqa dastlabki belgilarini erta aniqlash muhimligini ta'kidlaydi.

Tekshirilgan bemorlarda tizimli sklerodermiyaning klinik ko'rinishlari tahlili kasallikning qon tomir va teri ko'rinishlari ustunligi bilan simptomatikaning sezilarli xilma-xilligini ko'rsatdi. Eng ko'p uchraydigan klinik belgi Reyno sindromi bo'lib, u 22 nafar bemorda (84,6%) aniqlangan. Ushbu belgi tizimli sklerodermiyaning eng xarakterli va erta ko'rinishlaridan biri bo'lib, ko'pincha kasallikning boshqa klinik belgilarining rivojlanishidan oldin namoyon bo'ladi

2-jadval

Tekshirilgan bemorlarda tizimli sklerodermiyaning klinik ko'rinishlari

Klinik ko'rinishi	Bemorlar soni		95% DI (%)
	n	%	
Reyno sindromi	22	84,6	65,1–95,6
Sklerodaktiliya (qo'l panjalari terisining qalinlashishi)	9	73,1	52,2–88,4
Bo'g'im og'riqlari	17	65,4	44,3–82,8
Qo'l panjalarining shishishi	15	57,7	36,9–76,6
Yuz terisi fibrozi	14	53,8	33,4–73,4
Qo'l panja bo'g'imlari harakatining cheklanishi	13	50,0	29,9–70,1
Teleangiektaziyalar	11	42,3	23,4–63,1
Disfagiya	9	34,6	17,2–55,7
Hansirash	8	30,8	14,3–51,8
Yumshoq to'qima kalsinozi	6	23,1	9,0–43,6

Teri ko'rinishlari orasida eng ko'p qayd etilgan sklerodaktiliya 19 nafar bemorda (73,1%) aniqlangan bo'lib, u barmoqlar terisida fibroz o'zgarishlar rivojlanishini aks ettiradi va kasallikning tipik belgilaridan biri hisoblanadi. Qo'l panjalarining shishishi 15 nafar bemorda (57,7%) kuzatilgan bo'lsa, yuz terisining fibrozi 14 nafar bemorda (53,8%) qayd etilgan, bu esa teridagi fibrotik o'zgarishlarning keng tarqalganligidan dalolat beradi.

Klinik belgilar tarkibida bo'g'im sindromi ham sezilarli o'rinni egalladi. Artralgiya 17 nafar bemorda (65,4%) qayd etilgan bo'lsa, bo'g'imlar harakatchanligining cheklanishi 13 nafar bemorda (50,0%) aniqlangan, bu bo'g'imlarning yallig'lanish o'zgarishlari bilan ham, periartikulyar fibroz rivojlanishi bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin.

Teleangiektaziyalar ko'rinishidagi qon tomir o'zgarishlari 11 nafar bemorda (42,3%) aniqlandi, bu tizimli sklerodermiyaga xos bo'lgan mikrotsirkulyator o'zaning shikastlanishini aks ettiradi. Ichki a'zolar tomonidan namoyon bo'luvchi belgilar orasida qizilo'ngach zararlanishi bilan bog'liq disfagiya eng ko'p qayd etilgan bo'lib, u 9 nafar bemorda (34,6%) kuzatilgan. O'pka to'qimasining ehtimoliy ishtirokidan dalolat beruvchi hansirash 8 nafar bemorda (30,8%) aniqlandi.

Eng kam tarqalgan klinik ko'rinish yumshoq to'qimalarning kalsinozi bo'lib, 6

nafar bemorda (23,1%) qayd etilgan. Nisbatan past chastotaga ega bo'lishiga qaramay, bu belgi kasallikning uzoq davom etishi uchun xos belgi hisoblanadi.

Shunday qilib, olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, tizimli sklerodermiyaning klinik ko'rinishi qon tomir, teri va bo'g'im belgilarining kombinatsiyasi bilan tavsiflanadi, bunda eng keng tarqalgan belgilar Reyno sindromi, sklerodaktiliya va artralgiya hisoblanadi. Bemorlarning bir qismida ichki a'zolarining shikastlanish belgilari mavjudligi kasallikning tizimli xususiyatini va bemorlarni kompleks tekshirish zarurligini ta'kidlaydi.

Tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarda laborator ko'rsatkichlar tahlili kasallikning autoimmun tabiati va patologik jarayonning faolligini aks ettiruvchi o'ziga xos immunologik va yallig'lanish o'zgarishlarini aniqladi.

3-jadval

Tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarda laboratoriya ko'rsatkichlari (n = 26)

Laboratoriya ko'rsatkichi	Bemorlar soni		O'rtacha qiymat ± SD
	n	%	
Antinuklear antitanalar (ANA) musbat	21	80,8	
Scl-70 ga qarshi antitelolar	5	57,7	
Antitsentromer antitelalar	9	34,6	
ECHTning oshishi	17	65,4	28,6±8,3 мм/ч
C-reaktiv oqsil (CRP) miqdorining oshishi	14	53,8	12,4±3,6 мг/л
Fibrinogen darajasining oshishi	13	50,0	4,5±0,9 г/л
Gipergammaglobulinemiya	11	42,3	18,2±3,1 г/л
Surunkali kasallik kamqonligi	8	30,8	Hb 108,4±9,5 г/л

Tekshirilgan bemorlar orasida eng ko'p antinuklear antitanalar (ANA) aniqlangan bo'lib, ular 21 nafar bemorda (80,8%) aniqlangan. Ushbu ko'rsatkich biriktiruvchi

to'qima tizimli kasalliklarining asosiy immunologik belgilaridan biri bo'lib, tizimli sklerodermiyaning autoimmun xususiyatini tasdiqlaydi.

15 nafar bemorda (57,7%) topoi-zomeraza I (Scl-70) ga qarshi antitanachalar aniqlandi, bu esa o'rganilayotgan guruhda ushbu immunologik markerning yetarlicha yuqori tarqalganligini ko'rsatadi. Ushbu antitanachalarning mavjudligi ko'pincha to'qimalarning yanada yaqqol fibrozi va ichki a'zolarining zararlanish xavfi ortishi bilan bog'liq. Antitsentromer antitelolar 9 nafar bemorda (34,6%) aniqlandi, bu asosan tizimli sklerodermiyaning cheklangan shakllariga xosdir.

Yallig'lanish faolligi ko'rsatkichlari ham ma'lum o'zgarishlarni ko'rsatdi. Eritrotsitlar cho'kish tezligining (ECHT) oshishi 17 nafar bemorda (65,4%) qayd etildi, o'rtacha qiymati $28,6 \pm 8,3$ mm/soat, bu yallig'lanish jarayoni mavjudligini ko'rsatadi. S-reaktiv oqsil (SRO) darajasining oshishi 14 nafar bemorda (53,8%) qayd etildi, o'rtacha $12,4 \pm 3,6$ mg/l, bu ham yallig'lanish faolligini aks ettiradi.

Bundan tashqari, bemorlarning bir qismida qonning oqsil spektrida o'zgarishlar kuzatildi. Fibrinogen darajasining oshishi 13 nafar bemorda (50,0%) aniqlandi, o'rtacha ko'rsatkich $4,5 \pm 0,9$ g/l ni tashkil etdi. Gumoral immunitetning faollashuvini aks ettiruvchi gipergammaglobulinemiya 11 nafar bemorda (42,3%) kuzatildi, o'rtacha darajasi $18,2 \pm 3,1$ g/l.

8 nafar bemorda (30,8%) gemoglobin o'rtacha darajasi $108,4 \pm 9,5$ g/l bo'lgan surunkali kasallik kamqonligi aniqlandi, bu uzoq muddatli yallig'lanish jarayoni va kasallikning tizimli tabiati bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarda laboratoriya ko'rsatkichlari kasallikning immunologik

belgilari, yallig'lanish faolligi belgilari va oqsil almashinuvi buzilishlarining yuqori chastotasi bilan tavsiflanadi, bu patologik jarayonning tizimli autoimmun xususiyatini tasdiqlaydi va bemorlarni kompleks laboratoriya tekshiruvidan o'tkazish muhimligini ta'kidlaydi.

Tizimli sklerodermiyaning erta belgilarining diagnostik ahamiyatini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, Reyno sindromi, kapillyaroskopik o'zgarishlar va musbat antinuklear antitanalar eng katta prognostik ahamiyatga ega. Imkoniyatlar nisbatining eng yuqori ko'rsatkichi Reyno sindromi uchun aniqlandi (OR = 5,8; 95% II 2,1-15,9; $p < 0,001$), bu esa uning kasallikni erta tashxislashdagi asosiy rolini tasdiqlaydi.

Kapillyaroskopik o'zgarishlar (OR = 4,9; $p = 0,002$) va musbat ANA (OR = 4,5; $p = 0,003$) uchun ham yuqori diagnostik ahamiyat qayd etildi. Scl-70 ga qarshi antitanalarning mavjudligi ham kasallik bilan statistik jihatdan sezilarli bog'liqlikni ko'rsatdi (OR = 3,2; $p = 0,011$).

Qo'llarning shishishi (OR = 2,8; $p = 0,028$) va artralgiya (OR = 2,6; $p = 0,041$) kabi klinik belgilar kamroq ifodalangan, ammo statistik jihatdan sezilarli diagnostik qiymatni ko'rsatdi. Eritrotsitlar cho'kish tezligining oshishi kasallik bilan bog'liq tendensiyani ko'rsatdi, ammo statistik ahamiyatga erishilmadi ($p = 0,067$).

Shunday qilib, tizimli sklerodermiyani erta tashxislashning eng ma'lumotli belgilari Reyno sindromi, immunologik markerlar (ANA, Scl-70) va kapillyaroskopik o'zgarishlar bo'lib, bu kasallikni tashxislashda kompleks klinik-laborator yondashuv zarurligini tasdiqlaydi.

Xulosalar1. Tizimli sklerodermiya bilan og'rikan bemorlarda eng ko'p uchraydigan klinik ko'rinishlar Reyno sindromi

(84,6%), sklerodaktiliya (73,1%) va artralgiya (65,4%) bo'lib, bu kasallik patogenezida qon tomir va fibroz o'zgarishlarning yetakchi rolini aks ettiradi.

2. Laborator tekshiruvlar kasallikning autoimmun tabiatini tasdiqlaydi: ko'pincha antinuklear antitanalar (80,8%), Scl-70 ga qarshi antitanalar (57,7%), shuningdek yallig'lanish faolligi belgilari (ECHT va C-reaktiv oqsilning oshishi) aniqlanadi.

3. Tizimli sklerodermiyani erta tashxislashning eng muhim belgilari Reyno sindromi, kapillyaroskopik o'zgarishlar va antinuklear antitanachalarning mavjudligi bo'lib, bu bemorlarni kompleks klinik-laborator va instrumental tekshirish zarurligini ta'kidlaydi.

Adabiyotlar ro'yxati

1. Nasonov Ye.L., Aleksandrova Ye.N., Avdeeva A.S. Autoimmun revmatik kasalliklar: patogenez va diagnostikasi haqida zamonaviy tasavvurlar // Terapevtik arxiv. – 2021. - T. 93, No5. – B. 597–604.
2. Nasonov Ye.L., Karateev D.Ye. Revmatologiya: milliy qo'llanma. – 2-nashr. – M.: GEOTAR-Media, 2022. – 880 b.
3. Chichasova N.V., Alekberova Z.S. Tizimli sklerodermiyani tashxislash va davolashga zamonaviy yondashuvlar // Zamonaviy revmatologiya. – 2020. – T. 14, No3. – B. 56–62.
4. Shostak N.A., Kondrateva L.V. Tizimli sklerodermiya: klinik xususiyatlari va zamonaviy diagnostika usullari // Rossiya tibbiyot jurnali. – 2021. – No3. – B. 22–27
5. Yakovleva L.V., Lukina G.V. Sistemali sklerodermiya rivojlanishining immunologik mexanizmlari // Klinik tibbiyot. – 2022. – T. 100, No4. – B. 245–251.
6. Allanore Y., Distler O., Matucci-Cerinic M. Tizimli skleroz // Nature Reviews Disease Primers. – 2021. – Vol. 7. – B. 1–21.
7. Denton C.P., Khanna D. Tizimli skleroz: patogenez va davolashdagi yutuqlar // The Lancet. – 2022. – Vol. 390. – P. 1685–1699.
8. Good S.D., Lee J.Y., Johnson R.E. va boshqalar. Epidemiology of systemic sclerosis and its organ manifestations: a scoping review // Current Opinion in Rheumatology. – 2024. – Vol. 36. – B. 1-8.
9. Henes J., Distler O. Recent advances in understanding systemic sclerosis // Sclerosis. – 2023. – Vol. 5. – B. 15–24.
10. Khanna D., Lescoat A., Roofeh D. Systemic sclerosis: pathogenesis and clinical manifestations // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol. 80. – P. 14–23.
11. Volkmann E.R., Varga J. Emerging therapies for systemic sclerosis // Nature Reviews Rheumatology. – 2022. – Vol. 18. – P. 208–224.
12. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 380. – P. 2518–2528.
13. Elhai M., Meune C., Avouac J. et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – Vol. 80. – P. 487–494.
14. Matucci-Cerinic M., Allanore Y., Czirjak L. et al. The challenge of early systemic sclerosis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – Vol. 79. – P. 123–129.
15. Cutolo M., Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis // Rheumatology. – 2023. – Vol. 62. – P. 165–174.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РАННЯЯ ДИОГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

**Кадомцева Лариса Викторовна, Даминов Рустам Уткирович,
Поликарпова Наталья Владимировна, Турдиева Шахноза Асроровна**

Ташкентский Государственный медицинский университет
shaxnoza.turdieva.uz@gmail.com

Ключевые слова: *системная склеродермия, ранняя диагностика, синдром Рейно, аутоиммунные заболевания, антинуклеарные антитела, капилляроскопия, клинические проявления.*

Системная склеродермия является хроническим аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, характеризующимся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, а также поражением микроциркуляторного русла. Ранняя диагностика заболевания представляет значительные трудности из-за полиморфизма клинических проявлений и неспецифичности начальных симптомов. Изучить клинические особенности и лабораторные показатели у пациентов с системной склеродермией и определить наиболее значимые признаки её ранней диагностики. В исследование были включены 26 пациентов в возрасте от 46 до 68 лет с установленным диагнозом системной склеродермии. Проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее анализ анамнеза, оценку клинических проявлений заболевания, иммунологи-

ческие исследования и инструментальные методы диагностики. Установлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями системной склеродермии являлись синдром Рейно (84,6%), склеродактилия (73,1%) и артралгии (65,4%). Среди лабораторных показателей наиболее часто выявлялись антинуклеарные антитела (80,8%) и антитела к Scl-70 (57,7%). Анализ диагностической значимости показал, что наиболее информативными признаками ранней диагностики заболевания являются синдром Рейно, иммунологические маркеры и капилляроскопические изменения.

Полученные результаты подтверждают важность комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования пациентов для раннего выявления системной склеродермии и своевременного начала терапии.

RESUME

CLINICAL FEATURES AND EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLERODERMA

**Kadomtseva Larisa Viktorovna, Daminov Rustam.Utkirovich,
Polikarpova Natalya Vladimirovna, Turdieva Shaxnoza.Asrorovna**

Tashkent State Medical University
shaxnoza.turdieva.uz@gmail.com

Keywords: *systemic scleroderma, early diagnosis, Raynaud's syndrome, autoimmune diseases, antinuclear antibodies, capillary scanning, clinical manifestations.*

Systemic scleroderma is a chronic autoimmune connective tissue disease characterized by progressive fibrosis of the skin and internal organs, as well as damage to the microcirculatory bed. Early diagnosis of the disease presents significant difficulties due to the polymorphism of clinical manifestations and the non-specificity of initial symptoms. To study the clinical features and laboratory indicators of patients with systemic scleroderma and to determine the most significant signs of its early diagnosis. The study included 26 patients aged 46 to 68 years with a confirmed diagnosis of systemic scleroderma. A comprehensive clinical and laboratory examination was conducted, including medical history analysis, assessment of clinical manifestations of the disease, im-

munological studies, and instrumental diagnostic methods.

It was established that the most frequent clinical manifestations of systemic scleroderma were Raynaud syndrome (84.6%), sclerodactyly (73.1%) and arthralgia (65.4%). Among laboratory indicators, antinuclear antibodies (80.8%) and Scl-70 antibodies (57.7%) were most frequently identified. Analysis of diagnostic significance showed that the most informative signs for early diagnosis of the disease are Raynaud syndrome, immunological markers, and capillary changes.

The results obtained confirm the importance of comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination of patients for the early detection of systemic scleroderma and the timely initiation of therapy.

УДК: 616.31-006.6:615.849.1:616.31-002

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ЛУЧЕВОМ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ

Каххаров Алишер Жамолитдинович,
Зайнутдинов Нурилла Омонуллаевич

Ташкентский Государственный медицинский университет
dr.zaynutdinov@gmail.com

Ключевые слова: оральный мукозит, рак полости рта, лучевая терапия, химиолучевая терапия, MASCC/ISOO, CTCAE, ксеростомия, поддерживающая терапия.

В исследование включены 46 пациентов, рандомизированных на основную группу (n=23) и сравнительную группу (n=23). Пациенты основной группы получали лечение согласно разработанному алгоритму, а в сравнительной группе проводилась стандартная симптоматическая терапия. Клиническое улучшение отмечено у 16 (69,6%) пациентов основной группы против 8 (34,8%) пациентов сравнительной группы (p=0,032). Полученные данные подтверждают клиническую целесообразность алгоритмизированного подхода к профилактике и лечению орального мукозита у онкологических пациентов.

Актуальность. Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности и значимой медико-социальной проблемой современной онкологии [1, 2]. Рак слизистой оболочки полости рта составляет существенную долю опухолей головы и шеи, при этом у значительной части

пациентов заболевание выявляется на местно-распространённых стадиях, что требует проведения комбинированного или комплексного противоопухолевого лечения [2–4].

Лучевая терапия и химиолучевое лечение являются ключевыми компонентами терапии рака полости рта, однако повреждение нормальных тканей, особенно быстро обновляющегося эпителия слизистой оболочки, остаётся одним из основных факторов, ограничивающих переносимость лечения [5, 6]. Одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений является оральный мукозит, который проявляется эритемой, эрозиями, язвенными дефектами, выраженной болью, нарушением питания и повышением риска вторичных инфекций [7–11].

Клиническая значимость орального мукозита определяется не только ухудшением качества жизни, но и его влиянием на непрерывность противоопухолевого лечения. Тяжёлые

формы мукозита могут приводить к вынужденным перерывам лучевой терапии, снижению интенсивности химиотерапии, увеличению потребности в госпитализации, обезболивании и нутритивной поддержке [3, 6, 11–13]. Поэтому разработка воспроизводимого алгоритма профилактики, ранней диагностики и комплексного лечения орального мукозита является актуальной задачей современной онкологии, радиотерапии и стоматологии.

Цель исследования - оценить клиническую эффективность разработанного алгоритма ведения пациентов с оральным мукозитом при раке слизистой оболочки полости рта на фоне лучевого и химиолучевого лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено в отделении лучевой терапии Ташкентского городского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии в период с сентября 2022 года по июнь 2025 года. В исследование включены 46 пациентов с морфологически подтверждённым раком слизистой оболочки полости рта, получавших лучевую терапию или системное химиолучевое лечение.

Пациенты были распределены на две сопоставимые группы: основную группу составили 23 пациента, которым проводилось лечение согласно разработанному алгоритму ведения орального мукозита; сравнительную группу составили 23 пациента, полу-

чавших стандартную симптоматическую терапию. Межгрупповые различия по возрасту, полу, стадии опухолевого процесса, суммарной дозе лучевой терапии и частоте применения химиотерапии статистически значимыми не являлись ($p > 0,05$), что позволило проводить корректный сравнительный анализ.

Критериями включения являлись: возраст 18–70 лет, морфологически подтверждённый рак слизистой оболочки полости рта, проведение дистанционной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой не менее 50 Гр, наличие клинических признаков орального мукозита и согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были тяжёлые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, предшествующая лучевая терапия в области головы и шеи и низкая комплаентность пациента (таблица 1).

Оценка выраженности орального мукозита проводилась с использованием WHO Oral Toxicity Scale и CTCv4.0. Дополнительно учитывали интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (VAS), нарушение питания, объективные признаки поражения слизистой оболочки, частоту инфекционных осложнений, необходимость перерывов лучевой терапии и переносимость лечения. По показаниям проводилось микробиологическое исследование мазков слизистой оболочки, включая выявление *Candida spp.*

Таблица 1.

Характеристика пациентов основной и сравнительной групп

Показатель	Основная группа (n=23)	Сравнительная группа (n=23)	p
Возраст, лет	52,1 ± 6,5	50,9 ± 7,0	0,54
Пол (М/Ж)	14 / 9	14 / 9	1,00
Стадия III–IV, n (%)	17 (73,9%)	16 (69,6%)	0,74
Суммарная доза ЛТ, Гр	66–70	66–70	-
Химиотерапия, n (%)	20 (87,0%)	19 (82,6%)	0,68
Факторы риска, n (%)	15 (65,2%)	14 (60,9%)	0,76

Алгоритм ведения пациентов основной группы включал три этапа: профилактический этап до начала терапии (санация полости рта, обучение гигиене, устранение факторов риска), основной этап в период лучевого или химиолучевого лечения (ирригационно-элиминационная терапия, местное обезболивание, противоинфекционные мероприятия, коррекция ксеростомии и нутритивная поддержка) и поддерживающий этап после завершения интенсивной фазы лечения. В сравнительной группе применялись полоскания изотоническим раствором натрия хлорида и стандартная симптоматическая терапия без единого алгоритмизированного протокола.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием R 4.4.2. Для сравнения качественных показателей применяли критерий χ^2 или точный критерий Фишера, для количественных показателей - сравнительный анализ средних значений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. До начала лечения выраженность орального мукозита в обеих группах была сопоставимой: $1,87 \pm 0,43$ балла в основной группе и $1,91 \pm 0,46$ балла в сравнительной группе ($p = 0,76$). После проведения терапии в основной группе отмечено достоверное снижение степени мукозита до $1,10 \pm 0,37$ балла, тогда как в сравнительной группе данный показатель составил $1,67 \pm 0,45$ балла ($p < 0,001$). Относительное снижение выраженности мукозита в основной группе достигло 41,2%, что более чем в три раза превышало аналогичный показатель в сравнительной группе (таблица 2).

Частота тяжёлых форм орального мукозита (III степень по CTCAE v4.0) уменьшилась в основной группе с 4 (17,4%) до 2 (8,7%) случаев, тогда как в сравнительной группе снижение было менее выраженным - с 5 (21,7%) до 4 (17,4%) случаев. Эти данные свидетельствуют о более выраженном клиническом эффекте алгоритмизированного подхода по сравнению со стандартной симптоматической терапией.

Таблица 2.

Динамика выраженности орального мукозита по СТСАЕ v4.0

Показатель	Основная группа (n=23)	Сравнительная группа (n=23)	p
ОМ до лечения, баллы	1,87 ± 0,43	1,91 ± 0,46	0,76
ОМ после лечения, баллы	1,10 ± 0,37	1,67 ± 0,45	<0,001
Снижение выраженности, %	41,2%	12,6%	0,001
III степень ОМ, n (%)	4 (17,4%) → 2 (8,7%)	5 (21,7%) → 4 (17,4%)	0,04

Анализ болевого синдрома показал, что исходно интенсивность боли была сопоставимой в обеих группах: 6,8±1,2 балла против 6,6±1,3 балла (p=0,59). После лечения в основной группе показатель VAS снизился до 3,1±1,1 балла, тогда как в сравнительной группе - до 5,0±1,4 балла (p<0,001) (таблица 3).

Нутритивные нарушения также регрессировали более выраженно в

основной группе. Показатель нарушения питания уменьшился с 2,1±0,5 до 1,1±0,4 балла, тогда как в сравнительной группе - с 2,0±0,6 до 1,7±0,5 балла (p=0,003). Частота инфекционных осложнений, включая кандидоз слизистой оболочки полости рта, составила 5 (21,7%) случаев в основной группе и 9 (39,1%) случаев в сравнительной группе (таблица 3).

Таблица 3.

Динамика клинических симптомов орального мукозита

Показатель	Основная группа (n=23)	Сравнительная группа (n=23)	p
Боль (VAS), до	6,8 ± 1,2	6,6 ± 1,3	0,59
Боль (VAS), после	3,1 ± 1,1	5,0 ± 1,4	<0,001
Нарушение питания, до	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,64
Нарушение питания, после	1,1 ± 0,4	1,7 ± 0,5	0,003
Инфекционные осложнения, n (%)	5 (21,7%)	9 (39,1%)	0,048

Итоговая оценка эффективности показала преимущество разработанного алгоритма по ключевым клиническим исходам (таблица 4). Клиническое улучшение зарегистрировано у 16 (69,6%) пациентов основной группы и у 8 (34,8%) пациентов сравнительной

группы (p=0,032). Частота вынужденных перерывов лучевой терапии составила 2 (8,7%) случая в основной группе против 9 (39,1%) случаев в сравнительной группе (p=0,021).

Полное купирование симптомов орального мукозита наблюдалось у 7

(30,4%) пациентов основной группы и у 3 (13,0%) пациентов сравнительной группы ($p=0,28$), что указывает на положительную клиническую тенденцию. Побочные эффекты регистриро-

вались реже при использовании алгоритмизированного подхода: 0 случаев в основной группе против 6 (26,1%) случаев в сравнительной группе ($p=0,022$).

Таблица 4.

Эффективность предложенного алгоритма лечения

Показатель	Основная группа (n=23)	Сравнительная группа (n=23)	p
Клиническое улучшение, n (%)	16 (69,6%)	8 (34,8%)	0,032
Перерывы лучевой терапии, n (%)	2 (8,7%)	9 (39,1%)	0,021
Полное купирование симптомов, n (%)	7 (30,4%)	3 (13,0%)	0,28
Побочные эффекты, n (%)	0 (0,0%)	6 (26,1%)	0,022

Обсуждение. Полученные результаты подтверждают, что оральный мукозит у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта имеет многофакторный характер и требует не изолированного симптоматического лечения, а комплексной, последовательной и стандартизированной тактики. Наиболее значимыми направлениями ведения являются ранняя санация полости рта, регулярная оценка тяжести мукозита по международным шкалам, эффективный контроль боли, профилактика вторичной инфекции, коррекция ксеростомии и поддержание нутритивного статуса.

Снижение выраженности мукозита и интенсивности боли в основной группе имеет важное клиническое значение, поскольку именно боль и нарушение питания чаще всего приводят к ухудшению качества жизни и вынужденным перерывам противоопухолевого лечения. Уменьшение частоты

перерывов лучевой терапии с 39,1% до 8,7% свидетельствует о повышении переносимости лечения и потенциально может способствовать сохранению запланированной суммарной дозы облучения.

Результаты исследования согласуются с современными представлениями о необходимости мультидисциплинарной поддерживающей терапии при мукозите, отражёнными в рекомендациях MASCC/ISOO. Использование валидированных шкал WHO и CTCv4 позволяет стандартизировать диагностику, своевременно выявлять тяжёлые формы поражения слизистой оболочки и принимать обоснованные решения о тактике обезболивания, нутритивной поддержки и противоинфекционной терапии [11–15].

Заключение. Разработанный алгоритм комплексного ведения орального мукозита у пациентов с раком слизистой оболочки полости рта на фоне лу-

чевого и химиолучевого лечения продемонстрировал клиническое преимущество по сравнению со стандартной симптоматической терапией.

В основной группе отмечено достоверное снижение выраженности мукозита по СТСАЕ с $1,87 \pm 0,43$ до $1,10 \pm 0,37$ балла, уменьшение интенсивности боли по VAS до $3,1 \pm 1,1$ балла, улучшение нутритивного статуса и снижение частоты инфекционных осложнений.

Алгоритмизированный подход позволил снизить частоту вынужденных перерывов лучевой терапии до 8,7% против 39,1% в сравнительной группе и повысить частоту клинического улучшения до 69,6% против 34,8%, что подтверждает его практическую значимость для онкологической и радиотерапевтической практики.

Выводы:

1. Применение комплексного алгоритма ведения орального мукозита обеспечило достоверное снижение выраженности поражения слизистой оболочки после лечения: $1,10 \pm 0,37$ балла против $1,67 \pm 0,45$ балла в сравнительной группе ($p < 0,001$).

2. Клиническое улучшение достигнуто у 16 (69,6%) пациентов основной группы, что в 2,0 раза выше, чем в сравнительной группе - 8 (34,8%; $p = 0,032$).

3. Частота вынужденных перерывов лучевой терапии при использовании алгоритма снизилась до 2 (8,7%) случаев против 9 (39,1%) случаев при стандартной терапии ($p = 0,021$).

4. Разработанный подход является безопасным: побочные эффекты в основной группе не зарегистрированы, тогда как в сравнительной группе они отмечены у 6 (26,1%) пациентов ($p = 0,022$).

Список литературы

1. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1):167–184. doi: 10.1016/j.cden.2004.07.009.
2. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(2):123–129. doi: 10.1097/MOO.0b013e3280523ad6.
3. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;98(7):1531–1539. doi: 10.1002/cncr.11671.
4. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer.* 2007;15(5):491–496. doi: 10.1007/s00520-006-0176-9.
5. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2006;106(2):329–336. doi: 10.1002/cncr.21622.
6. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.053.
7. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck.* 2005;27(5):421–428. doi: 10.1002/hed.20162.
8. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2000;8(1):33–39. doi: 10.1007/s005209900095.
9. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2446–2453. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2446.
10. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Ka-

ban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection. *Cancer*. 1998;82(11):2275–2281.

11. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):253–262. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00404-8.

12. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2201–2205. doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201.

13. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Per-

spectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(S9):1995–2025. doi: 10.1002/cncr.20162.

14. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol*. 2000;36(4):373–381. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00012-9.

15. Dorr W, Emmendorfer H, Haide E, Kummermehr J. Proliferation equivalent of accelerated repopulation in mouse oral mucosa. *Int J Radiat Biol*. 1994;66(2):157–167. doi: 10.1080/09553009414551061.

REZUME

OG'IZ BO'SHLIG'I SHILLIQ QAVATI RAKI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA NUR VA KIMYONUR DAVOLASH JARAYONIDA ORAL MUKOZITNI BOSHQARISH ALGORITMINING SAMARADORLIGI

**Qahharov Alisher Jamoliddinovich,
Zaynutdinov Nurilla Omonullayevich**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti
dr.zaynutdinov@gmail.com

Kalit so'zlar: *oral mukozit, og'iz bo'shlig'i raki, nur terapiyasi, kimyonur terapiya, MASCC/ISOO, CTCAE, kserostomiya, qo'llab-quvvatlovchi terapiya.*

Tadqiqotga asosiy guruh (n=23) va taqqoslash guruhiga (n=23) randomizatsiyalangan 46 nafar bemor kiritildi. Asosiy guruh bemorlari ishlab chiqilgan algoritm bo'yicha davolandi, taqqoslash guruhida esa standart simptomatik terapiya o'tkazildi. Klinik yaxshilanish asosiy guruhdagi 16 (69,6%) bemorda, taqqoslash guruhidagi 8 (34,8%) bemorda qayd etildi (p=0,032). Olingan ma'lumotlar onkologik bemorlarda og'iz bo'shlig'i mukozitining oldini olish va davolashga algoritmik yondashuvning klinik jihatdan maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF AN ORAL MUCOSITIS MANAGEMENT ALGORITHM IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSAL CANCER UNDERGOING RADIOTHERAPY AND CHEMORADIOTHERAPY

**Kakhkharov Alisher Jamoliddinovich,
Zaynutdinov Nurilla Omonullaevich**

Tashkent State Medical University
dr.zaynutdinov@gmail.com

Keywords: *oral mucositis, oral cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, MASCC/ISOO, CTCAE, xerostomia, supportive therapy.*

The study included 46 patients randomized into the main group (n=23) and the comparison group (n=23). The main group of patients received treatment according to the developed algorithm, while the comparison group underwent standard symptomatic therapy. Clinical improvement was noted in 16 (69.6%) patients of the main group compared to 8 (34.8%) patients of the comparison group (p=0.032). The obtained data confirm the clinical feasibility of an algorithmic approach to the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients.

УДК 618.19-006.6:616-092

**АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЯХ И ИХ ОКРУЖЕНИИ ПРИ
РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****¹Качанов Игорь Васильевич, ²Маматкулов Иброхим Хомидович,
³Кузнецов Игорь Анатольевич**

¹Астраханский областной клинический онкологический диспансер,
Астрахань, РФ, kachanov1@rambler.ru

²Научно-исследовательский институт микробиологии, вирусологии,
инфекционных и паразитарных болезней имени Л.М. Исаева при Самаркандском
Государственном медицинском университете, bibinor@list.ru

³ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва, РФ,
kuzen7171@mail.ru

Ключевые слова: протоковая карцинома молочной железы, маркеры ангиогенеза, фактор гипоксии, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ангиопоэтин.

Изучен ангиогенез при протоковой карциноме молочной железы путем оценки экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина 2 и фактора гипоксии альфа на фоне различных терапевтических стратегий. Проведено исследование биопсийного материала пациенток с верифицированным диагнозом «фиброаденома» и «протоковая карцинома молочной железы». Исследованы срезы опухолевого материала, ткани молочной железы 68 пациенток (возраст пациенток составил $46,3 \pm 2,1$ года). с диагнозами «протоковая карцинома» и «фиброаденома». Установлено, что в группе контроля - с доброкачественным процессом фактор гипоксии имеет цитоплазматическую локализацию, а в группах с протоковой карциномой молочной железы отмечена ядерная экспрессия. В группе больных с про-

токовой карциномой молочной железы выявлены достоверные различия в ядерной экспрессии фактора гипоксии- в эпителии опухоли у пациенток сосудистый фактор роста экспрессируется достоверно интенсивнее в группе без химиотерапии, чем в группе после применения химиотерапии, а в опухолевой строме, напротив: ангиопоэтин достоверно выше экспрессируется у пациенток, получавших курсы химиотерапии, чем у пациенток без лечения, как в опухолевых участках за счет эндотелия сосудов, так и в условно здоровых участках молочной железы. Полученные данные указывают на активацию процессов ангиогенеза в группе пациенток после проведенных курсов химиотерапии, что связано с высокой распространенностью резистентных форм протоковой карциномы молочной железы.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) признан наиболее распространенным в структуре женской онкопатологии. Согласно оценке GLOBOCAN (Global Cancer Observatory, World Health Organization). В связи с этим выявление биологических характеристик и связанных с ними механизмов канцерогенеза – необходимое условие оптимального клинического ведения пациенток с РМЖ [8, 11]. При этом увеличение потребления растущими и размножающимися клетками кислорода и питательных веществ приводит к их дефициту, результатом чего является гипоксия, стимулирующая ангиогенез [17]. В свою очередь, микроокружение клетки, подвергнутое гипоксии, ведет к формированию «ангиогенного фенотипа» опухоли [12], где недостаток кислорода и питательных веществ запускают процессы, ответственные за появление резистентных клеточных клонов. При этом основным регуляторным белком в ответе ткани на гипоксию как ключевого стимула к ангиогенезу является фактор, индуцированный гипоксией HIF-1 α , который запускает действие других сосудистых факторов, среди которых фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин 2 (ANGP2) [16]. Следовательно, оценка экспрессии маркеров ангиогенеза при РМЖ является *актуальной*. При этом интерес представляет сравнение факторов ангиогенеза в опухолевой ткани при злокачественном и доброкачественном процессах, что и определяет *цель* нашего исследования – изучить ангиогенез при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы (ПКМЖ) при различных терапевтических воздействиях.

Цель. Изучить ангиогенез при про-

токовой карциноме молочной железы путем оценки экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, ангиопоэтина 2 и фактора гипоксии альфа.

Материал и методы. Материалы были получены от 68 женщин в возрасте от 41 до 55 лет, проходивших наблюдение, обследование и лечение в период 2015–2024 гг. на базе Астраханского областного клинического онкологического диспансера.

Объектом исследования явились образцы ткани, полученные после хирургического вмешательства и направленные на патогистологический анализ, выявлявший соответствие материала классам «Злокачественное новообразование молочной железы» C50 (C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5., C50.6), либо «доброкачественное новообразование молочной железы» D.24 по МКБ-10.

Предметом исследования служила экспрессия факторов ангиогенеза - HIF-1 α , VEGF и ANGP2 в тканях опухолей молочных желез.

Иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования служил основным, [1], при котором ткань удаленных молочных желез фиксировали в забуференном формалине, осуществляли стандартную проводку с этапами обезживания, пропитки парафином и изготовления парафиновых блоков на оборудовании: процессор гистологический гибридный LOGOS (Milestone, Италия) и модульный центр для заливки Leica EG 1150 (Германия).

Для анализа экспрессии исследуемых факторов из парафиновых блоков, содержащих фрагменты опухолевой ткани молочных желез, изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Здоровая ткань железы была представлена на препа-

ратах как внутренний контроль кнаружи от зоны демаркации. Верификацию участков на срезах выполняли при окраске гематоксилином и эозином, после чего на серийных срезах выполняли реакцию ИГХ. После депарафинизации и высокотемпературной демаскировки антигена в буферных растворах материал инкубировали с первичными антителами, а затем детектировали с помощью полимерной системы детекции на основе диаминобензидина и пероксидазы хрена. Окрашивание проводили в иммуногистостейнере BOND-MAX (Leica, Австралия).

Использовали первичные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста – VEGF (Thermo Scientific, клон RB-9031-P1, разведение 1/100), ангиопоетину 2 – Angiopoetin2 (Abcam, лот 8452, разведение 1/100) и фактору гипоксии альфа – HIF-1 α (Epitomics, клон EP118, разведение 1/100).

Окрашенные препараты сканировали на приборе AperioCS2 (Leica, Германия) и анализировали с помощью программного обеспечения Aperio Image Scope (Leica, Германия). В каждом препарате на увеличении $\times 40$ в 10 полях зрения оценивали интенсивность реакции ИГХ в эпителиальных клетках, клетках стромы и эндотелиоцитах сосудов в участке опухоли, прилежащей к условно здоровой ткани и зоне демаркации.

Оценку экспрессии VEGF и ANGP2 проводили в баллах по Allred Score согласно [3], а для HIF-1 α подсчитывали количество клеток с положительной цитоплазматической или ядерной реакцией в одном поле зрения. Шкала Allred Score позволяла оценить интенсивность окрашивания (IS) всех клеток, а также количество окрашенных кле-

ток в процентах (PS) от общего числа клеток. Проводилась и оценка каждого участка в отдельности с последующим дифференцированным сравнением. Комплексная оценка проводилась при суммировании баллов интенсивности и числа окрашенных клеток [1].

Все изучаемые образцы тканей были разделены на следующие группы:

1) контрольную, в которую были включены образцы ткани с фибroadеномой молочной железы ($n = 25$); 2) образцы ткани с протоковой карциномой молочной железы пациенток, не получавшие химиотерапию перед оперативным вмешательством ($n = 30$) и составившие группу I; 3) образцы ткани с ПКМЖ пациенток, которые были прооперированы после химиотерапии ($n = 25$) и составившие группу II. Этим пациенткам была проведена химиотерапия в неoadьювантном режиме по одной из следующих схем: доцетаксел 75–100 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0070); гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни + цисплатин 75 мг/м² в 1-й день + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0306.1); метотрексат 30–40 мг/м² в 1-й день; цикл 7 дней (sh0582); паклитаксел 90 мг/м² в/в в 1-й, 8-й, 15-й дни + бевацизумаб 15 мг/кг в/в в 1-й день; цикл 21 день (sh1032; sh1032.1); трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг в 1-й день; цикл 21 день (sh0181); трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0533); паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни + трастузумаб 6

мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в 1-й день + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в 1-й день; цикл 21 день (sh0576.1).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1; Q3], качественные переменные

– в виде частоты встречаемости и/или процентного отношения. Сравнение показателей производили по критерию Манна – Уитни. Значимыми считали отличия при $p \leq 0,05$ для всех видов анализа.

Результаты и обсуждения. В таблице 1 приведены данные морфологической и биологической характеристик образцов ткани протоковой карциномы молочной железы.

Таблица 1.

Характеристика ткани ПКМЖ, абс. (%)

Параметры	1-я группа (n=30)		2-я группа (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Размер опухоли(по TNM)</i>				
T1	3	10,0	9	25,7
T2	24	80,0	15	42,8
T3	2	6,7	6	17,2
Tx	1	3,3	5	14,3
<i>Наличие регионарных метастазов(по TNM)</i>				
N0	8	26,7	7	20,0
N1	11	36,7	4	11,4
N2	9	30,0	14	40,0
N3	2	6,6	10	28,6
<i>Стадия заболевания</i>				
IIA	11	36,7	9	25,7
IIB	9	30,0	12	34,3
IIIA	8	26,7	11	31,4
IIIC	2	6,6	3	8,6
<i>Степень злокачественности (G)</i>				
G2	5	16,7	11	31,4
G3	25	83,3	24	68,6
<i>Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)</i>				
ER (+)	10	33,3	9	25,7
ER (-)	20	66,7	26	74,3
<i>Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)</i>				
PR (+)	8	26,7	13	37,1
PR (-)	22	73,3	22	62,9
<i>Рецепторы HER2</i>				
HER2 (+)	9	30,0	10	28,6
HER2 (-)	21	70,0	25	71,4

Сокращения: TNM – Classification of Malignant Tumors tumor, nodus, metastasis; T0 – нет признаков первичной опухоли; T1 – максимальный размер опухоли не более 20 мм; T2 – размер опухоли более 20 мм, но менее 50 мм; T3 – размер опухоли более 50 мм; Tx – данных для оценки опухоли недостаточно; N0 – нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов; N1 – метастазы в смещаемых подмышечных лимфатических узлах (на стороне поражения); N2 – метастазы в подмышечных лимфатических узлах на стороне поражения, спаянные или фиксированные либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при отсутствии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов; N3 – метастазы в подключичных лимфатических узлах на стороне поражения, либо клинически определяемые метастазы во внутренних маммарных (парастеральных) лимфатических узлах при наличии клинически явного поражения подмышечных лимфатических узлов, либо метастазы в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (независимо от состояния подмышечных и внутренних маммарных лимфатических узлов); M0 – нет признаков отдаленных метастазов; степень IA – T0, T1, T2, N0, N1, M0; степень IB – T2, T3, N0, N1, M0; степень IIIA – T0, T1, T2, T3, N1, N2, M0; степень IIIC – любая T, N3, M0; G2

– умеренная степень дифференцировки ткани, 6–7 баллов по шкале SBR; G3 – низкая степень дифференцировки ткани, 8–9 баллов по шкале SBR (Scarff–Bloom–Richardson, *Ноттингемская модификация*); ER – рецептор эстрогенов (*estrogen receptor*); PR – рецепторы прогестерона (*progesterone receptor*); HER2 – *human epidermal growth factor receptor 2*.

Установлено, что в группе I преобладали образцы опухолей, по размеру и распространению соответствующей стадии T2 без или с метастатическим поражением лимфатических узлов (преимущественно N0-N2), что соответствует IIА–IIIА стадиям. Для трансформированных клеток характерна реверсия дифференцировки степени G3 с отрицательным рецепторным статусом для ER, PR, HER2.

У пациенток II группы T2 стадия также была преобладающей внутри выборки, однако для этой группы свойственна большая вариабельность в размере и распространении первичного опухолевого очага, что может быть связано с разной чувствительностью к химиотерапии.

По показателям лимфогенного метастазирования, стадии болезни и степени злокачественности, рецепторного статуса, группы были относительно однородны.

Вместе с тем, при проведении ИГХ-исследования на образцах ПКМЖ были получены результаты, представленные в таблицах 2–4.

Таблица 2.

**Экспрессия фактора HIF-1 α в образцах ткани молочной железы,
Me (Q1; Q3)**

Показатели (количество штук)	Группы		
	контрольная	1-я	2-я
Эпителиоциты в опухоли	–	1,2	1,3
Клетки в строме опухоли	–	2,1	2,2
Эпителиоциты в здоровой ткани	–	–	–
Клетки в здоровой ткани	7,3	1,1 *	2,1* **
Макрофаги в зоне демаркации	–	–	3,7*

Примечания: * - $p < 0,05$ по отношению к первой группе;

** - $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Анализ экспрессии сосудистого фактора VEGF показал статистически значимые различия как в группах с протоковой карциномой молочной железы, так и в сравнении с контрольной группой (таблица 3).

Таблица 3.

**Медианные значения экспрессии фактора VEGF в ткани молочной железы,
Me (Q1; Q3)**

Показатели	Группы		
	контрольная	1-я	2-я
Эпителий опухоли PS (баллы)	–	5,0	5,0 **
Эпителий опухоли IS (баллы)	–	2,0	1,0 * **
Эпителий опухоли TS (баллы)	–	7,0	6,0 * **
Эпителий здоровый PS (баллы)	4,0	4,0	4,0
Эпителий здоровый IS (баллы)	3,0	2,0**	2,0**
Эпителий здоровый TS (баллы)	8,0	7,0**	7,0**
Клетки в строме опухоли (шт.)	–	15,0**	15,0**
Эндотелиоциты в сосудах опухоли (шт.)	–	2,0**	2,0**
Всего в строме опухоли (к-во клеток)	–	16,0**	18,0**
Клетки в строме здоровой ткани (шт.)	16,7	10,1**	12,0**
Эндотелиоциты в сосудах здоровой ткани (шт.)	5,0	–	1,0**
Всего в строме здоровой ткани (к-во клеток)	21,7	10,1**	13,0* **

Примечания: * - $p < 0,05$ по отношению к первой группе

** - $p < 0,05$ по отношению к контролю

Экспрессия сосудистого фактора ANGP2 имеет статистически значимые различия в исследуемых группах (таблица 4).

Таблица 4.

Медианные значения экспрессии фактора ANGP2 в ткани молочной железы, Me (Q1; Q3)

Показатели	Группы		
	контрольная	1-я	2-я
Эпителий опухоли PS (баллы)	–	5,0	5,0 **
Эпителий опухоли IS (баллы)	–	2,0	2,0 **
Эпителий опухоли TS (баллы)	–	7,0	7,0 **
Эпителий здоровый PS (баллы)	5,0	5,0	4,0 * **
Эпителий здоровый IS (баллы)	3,0	2,0**	2,0**
Эпителий здоровый TS (баллы)	8,0	6,0**	6,0**
Клетки в строме опухоли (шт.)	–	18,5**	31,0 * **
Эндотелиоциты в сосудах опухоли (шт.)	–	3,0**	13,0* **
Всего клеток в строме опухоли (шт.)	–	21,5**	44,0* **
Клетки в строме здоровой ткани (шт.)	34,0	15,5**	38,0* **
Эндотелиоциты в сосудах здоровой ткани (шт.)	3,0	2,5**	20,5* **
Всего в строме здоровой ткани (к-во клеток)	37,0	18,0**	58,5* **

Примечания: * - $p < 0,05$ по отношению к первой группе

** - $p < 0,05$ по отношению к контролю

Сокращения: PS – процент окрашенных клеток, IS – интенсивность окрашивания, TS – суммарный показатель PS и IS по шкале Allred Score в баллах от 0 до 8.

Вместе с тем отметим, что фактор гипоксии HIF-1 α в контрольной группе, с фиброаденомой, экспрессируется преимущественно в цитоплазме стромальных клеток, как представлено на рисунке 1а.



Рисунок 1а.
Фрагмент фиброаденомы ткани молочной железы, ИГХ-реакция с HIF-1α. Образец ткани группы контроля; увеличение ×200.

Примечание: белая стрелка – экспрессия HIF-1α в цитоплазме.

В группах же с ПКМЖ HIF-1α локализуется преимущественно в ядрах клеток. Так, в I-й группе (без химиотерапии) он экспрессируется в опухолевых клетках, в строме опухолевого очага и в строме прилегающей к опухоли ткани и практически не встречается в макрофагах зоны демаркации (рисунок 1б).

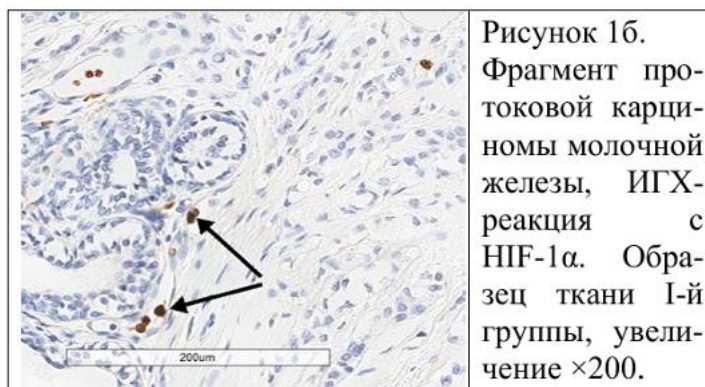


Рисунок 1б.
Фрагмент протоковой карциномы молочной железы, ИГХ-реакция с HIF-1α. Образец ткани I-й группы, увеличение ×200.

Примечание: черная стрелка – выраженная экспрессия HIF-1α в ядрах лимфоцитов опухоли.

Во II-й группе пациенток (после химиотерапии) HIF-1α локализован преимущественно в ядрах клеток опухолевого микроокружения, особенно в макрофагах демаркационной зоны (рисунок 1в).

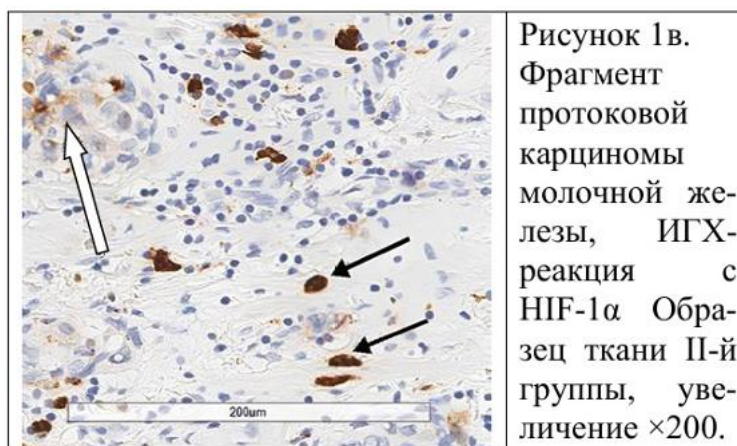


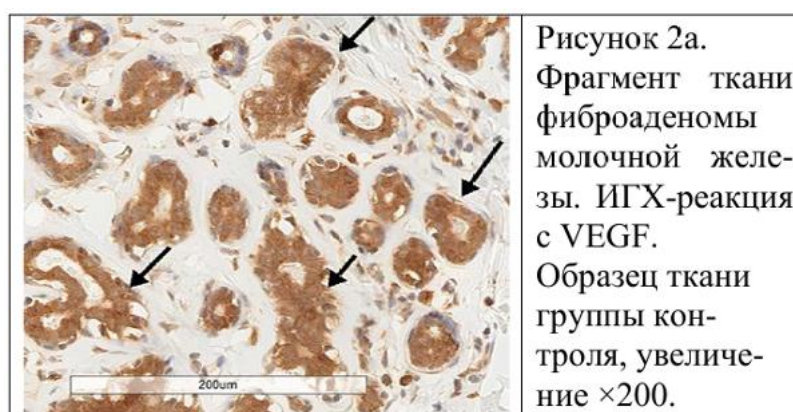
Рисунок 1в.
Фрагмент протоковой карциномы молочной железы, ИГХ-реакция с HIF-1α. Образец ткани II-й группы, увеличение ×200.

Примечания: черная стрелка – выраженная экспрессия HIF-1α в ядрах лимфоцитов опухоли; белая стрелка – экспрессия HIF-1α в цитоплазме.

По сравнению с контрольной группой (фиброаденома) в клетках стромы ткани экспрессия HIF-1 α меньше в группах I ($p < 0,05$) и II ($p < 0,05$). Стоит, однако отметить, что эти различия преимущественно обусловлены наличием HIF-1 α -позитивно окрашенных клеток в строме условно здоровых (неопухолевых) участков ткани молочной железы и HIF-1 α -экспрессирующих макрофагов в зоне демаркации опухоли в

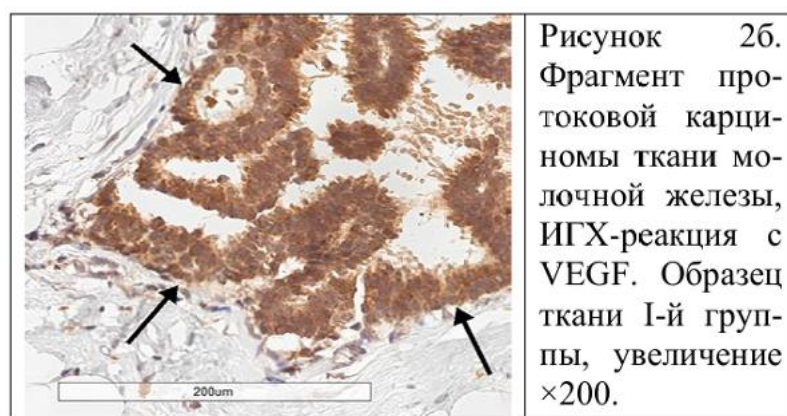
образцах II-й группы (с химиотерапией).

При рассмотрении данных о сосудистом факторе роста - VEGF установлено, что в контрольной группе этот фактор экспрессируется как в эпителиальных клетках паренхимы молочной железы, так и в эндотелиоцитах, но преимущественная его локализация характерна для клеток стромы (рисунок 2а).



Примечание: черная стрелка – выраженная экспрессия VEGF.

В I-й группе (без химиотерапии) VEGF экспрессируется в железистом эпителии на 50 % меньше (по интенсивности реакции ИГХ), чем в ткани железы группы контроля ($p < 0,05$). В клетках стромы его экспрессия по сравнению с контролем также существенно меньше ($p < 0,05$) и практически отсутствует в эндотелиоцитах сосудов ($p < 0,05$) ткани фиброаденомы (рисунок 2б).



Примечание: черная стрелка – выраженная экспрессия VEGF.

В ткани II-й группы интенсивность реакции с VEGF ниже ($p < 0,05$), как в железистом эпителии, так и в строме и эндотелии сосудов (рисунок 2в).



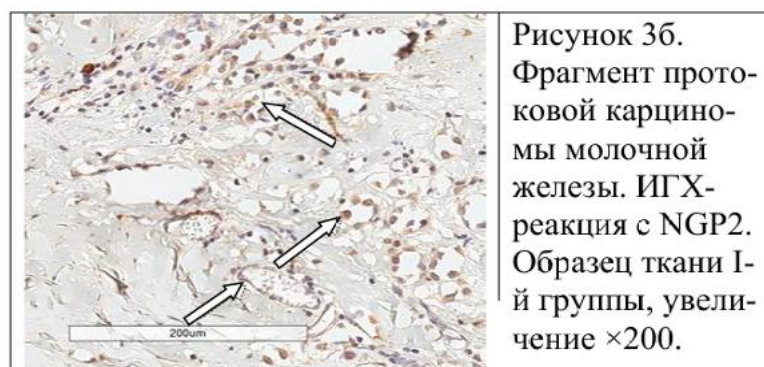
Примечание: белая стрелка – сниженная экспрессия VEGF в эпителиоцитах.

При рассмотрении данных о антиангиогенной активности ANGP2 было выявлено, что в эпителиоцитах группы контроля экспрессия ANGP2 заметно повышена (рисунок 3а).



Примечание: черная стрелка – высокая экспрессия ANGP2 в эпителиоцитах.

В I-й группе (без химиотерапии) выявлено, что активность ANGP2 существенно меньше, чем в контрольной группе (рисунок 3б)



Примечание: белая стрелка – сниженная экспрессия ANGP2 в эпителиоцитах.

Во II-й группе образцов от лиц, прошедших химиотерапию, ANGP2 экспрессируется в целом существенно выше, чем в I-й, как в строме опухоли за счет эндотелия, так и в строме и сосудах здоровых участков ткани, что является признаком «активной стромы», обеспечивающей выживание раковых клеток, что в сочетании с высокой экспрессией VEGF в опухолевой строме указывают на формирование проангиогенного фенотипа клеток микроокружения (рис. 3в).



Примечание: белая стрелка – повышенная экспрессия ANGP2 в эпителиоцитах.

Корреляционный анализ выявил устойчивые связи между степенью экспрессии исследуемых маркеров. Так, количество позитивно окрашенных на VEGF клеток стромы опухоли имеет положительные связи с экспрессией HIF-1 α в опухолевых клетках ($r = 0,73$), строме опухоли ($r = 0,58$) и макрофагах зоны демаркации ($r = 0,51$). Экспрессия HIF-1 α в зоне демаркации положительно коррелирует с экспрессией ANGP2 в строме и эндотелии сосудов. Для ткани опухоли эти показатели составили, соответственно, $r = 0,68$ и $r = 0,71$, а для здоровых участков $r = 0,52$ и $r = 0,62$. Экспрессия VEGF и ANGP2 имеет положительную корреляцию как по интенсивности, так и по числу окрашенных клеток в эпителии опухоли ($r = 0,83$) и строме опухоли ($r = 0,52$). При этом известны статистически значимые связи между уровнями экспрессии факторов HIF-1 α , VEGF и ANGP2. Это позволяет утверждать, что наблюдаемая активность микроокружения опухоли в виде экспрессии факторов ангиогенеза свидетельствует о формировании благоприятной ниши для развития и прогрессирования опухоли.

Таким образом, полученные нами данные доказывают, что индуцируемый гипоксией HIF-1 α через взаимо-

действие с промоторами различных генов увеличивает продукцию белков, обеспечивающих адаптацию, в том числе ферментов гликолиза, эритропоэтина, а также факторов роста и соответствуют мнению [16]. Такие особенности связаны с тем, что в условиях гипоксии HIF-1 α избегает протеосомной деградации и транслоцируется в ядро, где гетеродимеризуется с HIF-1 β . Образование гетеродимера HIF-1 α /HIF-1 β включает биологические механизмы метаболизма, ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и выживания клеток.

Кроме того, гипоксическое микроокружение опухоли стимулирует HIF-1 α -зависимую экспрессию генов, подавляющих клеточную дифференцировку, что может приводить к появлению стволовых раковых клеток, ответственных за появление устойчивого клеточного клона [9, 10, 15, 18]. Как видно из разных проанализированных литературных источников, фактор гипоксии благоприятствует адаптации и развитию опухоли.

Основным фактором, участвующим в образовании новых кровеносных и лимфатических сосудов, особенно на этапе инициации ангиогенеза, является VEGF. Опухолевые клетки, эндотелиоциты, макрофаги способны секретиро-

ровать VEGF, тем самым обеспечивая рост новых сосудов в гипоксических областях опухолевой ткани для улучшения перфузии и устранения дефицита кислорода и других необходимых элементов [19]. VEGF индуцирует в эндотелиоцитах процессы пролиферации и миграции, повышает проницаемость сосудов через взаимодействие с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток (VEGFR), тем самым способствуя, наряду с гипоксией и иммунной супрессией, формированию премеастатической ниши и распространению опухоли. Повышение уровня VEGF во время химиотерапии у пациенток с РМЖ и различном влиянии режимов терапии на уровни циркулирующего VEGF, основано на мультиплексном иммуноанализе плазмы крови, а не на иммуногистохимическом исследовании [14]. Видно, мнение ученых сходится на роли VEGF как инициатора неопластического ангиогенеза, связанного с неблагоприятным прогнозом.

Считается, однако именно экспрессия VEGF определяет его роль в ангиогенезе. Так, низкие уровни VEGF опосредуют ANGP2-индуцированный запуск инволюции сосудов путем апоптоза, а высокие концентрации – созревание сосудов в условиях гипоперфузии [2]. ANGP2 может активироваться в результате гипоксии и запускать ангиогенез через аутокринную петлю в эндотелиальных клетках, экспрессирующих рецепторы ANGP2 и TIE2 [13]. Известно, что ANGP2 усиливает эффекты VEGF, вследствие чего контакты между эндотелиальными клетками и перицитами становятся слабее, эндотелиальные клетки приобретают способность к миграции. Многие исследования по-

казали, что ANGP2 имеет высокий уровень экспрессии в различных опухолях и может стимулировать инвазию раковых клеток при РМЖ [4, 6]. Экспрессия ANGP2 была наибольшей в группе пациенток, прошедших курсы химиотерапии, причем как в стромальном, так и эпителиальном компонентах,

Известно небольшое количество работ, в которых оценивался уровень факторов, участвующих в ангиогенезе при фиброаденоме молочной железы, разными методами [5]. В этих исследованиях сообщается либо об отсутствии различий, либо о сравнительно низких уровнях HIF-1 α и VEGF при фиброаденоме по сравнению с РМЖ, что указывает на меньшую выраженность гипоксии при доброкачественном заболевании молочной железы, чем при раке. Мы предполагаем, что различия между нашими данными и данными других работ могут быть связаны с неоднородной структурой «молодых» и «старых» фиброаденом, которые представлены, соответственно, преобладающим растущим эпителиальным либо фиброзным компонентом.

На основании полученных данных мы предполагаем, что после проведенной химиотерапии процессы неоваскуляризации могут быть связаны с «убеганием» опухоли от повреждающего действия с помощью включения ангиогенных стимуляторов. Соответственно, повышенная экспрессия HIF-1 α , VEGF и ANGP2 у пациенток после химиотерапии может быть обусловлена высокой долей резистентных пациенток в выборке.

Заключение. Повышенная экспрессия исследуемых факторов в микроокружении опухоли у пациенток после курсов химиотерапии свидетельствует

о запуске межклеточных взаимодействий, ответственных за формирование ангиогенного фенотипа эффекторных клеток, которыми в данном случае выступают клетки стромы и эндотелиоциты. Существуют четкие взаимосвязи между паттерном экспрессии целевых молекул, которые имеют направленность по оси HIF-1 α -VEGFANGP2. Эту «ось» можно представить в виде следующей последовательности событий: клеточный ответ на гипоксию \rightarrow проангиогенная стимуляция \rightarrow сосудистая дестабилизация. Исследованные сосудистые маркеры являются важной частью множества сигнальных механизмов опухолевого ангиогенеза. Благодаря накопившимся знаниям получила развитие антиангиогенная терапия, которая имеет свои недостатки и нуждается в более усовершенствованных подходах. Из этого следует, что изучение процессов и сигнальных путей, связанных с формированием резистентности при РМЖ, вносит существенный вклад в расширение представлений о механизмах возникновения и путях преодоления устойчивости к химиотерапии.

Список литературы

1. Алиев К. А., Асанова Э. Р., Макалиш Т. П., Зяблицкая Е. Ю. Морфологическая оценка экспрессии факторов ангиогенеза в опухоли и микроокружении при фиброаденоме и протоковой карциноме молочной железы: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31 (5):26–40.
2. Иванов А. Н., Чаббаров Ю.Р. Механизмы физиологического ангиогенеза. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2023;109(6):703–722.
3. Палтуев Р.М. Биологическое обоснование персонализации лечения рака молочной железы. Анализ новых данных используемых в рутинной практике маркеров рака молочной железы. *Онкохоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(4):30–49.
4. Шамитова Е. Н., Матьков К.Г., Шихранова Д. Д., Абдуллин Р. Р. Нейтрализация ангиопоэтина-2 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с терапевтической целью. *Acta Medica Eurasica*. 2021; 2:64–71.
5. Ali Khadem Z, Abdul Wadood Al-Shammaree S. Prognostic Value of Intracellular Transcription of Factors HIF-1 α and p53 and Their Relation to Estradiol and TNM Parameters of Breast Cancer Tissues in Women with Invasive Ductal Carcinoma in Thi-Qar Province, Iraq. *Arch Razi Inst*. 2022 Aug 31;77(4):1341–1348.
6. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikeelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5):471. <https://doi.org/10.3390/cells8050471>.
7. Beleva EA, Deneva TI, Stoencheva SS, Grudeva-Popova ZG. Longitudinal Dynamics of Coagulation and Angiogenesis Markers in Cancer Patients During and After Chemotherapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021; 27: 10760296211056637.
8. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263.
9. Dai H, Sheng X, Wang Y, Zhou L, Lin Y, Du Y, Yang F, Sha R, Peng J, Yao L, Yin W, Lu J. HIF1 α Regulates IL17 Signaling Pathway Influencing Sensitivity of Taxane-Based Chemotherapy for Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9:729965.
10. Kachamakova-Trojanowska N, Podkalicka P, Bogacz T, Barwacz S, Józkwicz A, Dulak J, Łoboda A. HIF-1 stabilization exerts anticancer effects in breast cancer cells in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2020; 175:113922.
11. Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho

- G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020;19(1):117.
12. Li Y, Yu H, Han X, Pan Y. Analyses of hypoxia-related risk factors and clinical relevance in breast cancer. *Front Oncol*. 2024; 14:1350426.
13. Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):912–920.
14. Ng T, Phey XY, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ng R, Ho HK, Chan A. Impact of Adjuvant Anthracycline-Based and Taxane-Based Chemotherapy on Plasma VEGF Levels and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: A Longitudinal Study. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e927–e937.
15. Palazon A, Tyrakis PA, Macias D, Veliça P, Rundqvist H, Fitzpatrick S, Vojnovic N, Phan AT, Loman N, Hedenfalk I, Hatschek T, Lövrot J, Foukakis T, Goldrath AW, Bergh J, Johnson RS. An HIF-1 α /VEGF-A Axis in Cytotoxic T Cells Regulates Tumor Progression. *Cancer Cell*. 2017;32(5):669–683.e5.
16. Plastino F, Pesce NA, André H. MicroRNAs and the HIF/VEGF axis in ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(8):e1255–e1262.
17. Wei X, Chen Y, Jiang X, Peng M, Liu Y, Mo Y, Ren D, Hua Y, Yu B, Zhou Y, Liao Q, Wang H, Xiang B, Zhou M, Li X, Li G, Li Y, Xiong W, Zeng Z. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer*. 2021; 20(1):7.
18. Xiang L, Semenza GL. Hypoxia-inducible factors promote breast cancer stem cell specification and maintenance in response to hypoxia or cytotoxic chemotherapy. *Adv Cancer Res*. 2019; 141:175–212.
19. Zhang PC, Liu X, Li MM, Ma YY, Sun HT, Tian XY, Wang Y, Liu M, Fu LS, Wang YF, Chen HY, Liu Z. AT-533, a novel Hsp90 inhibitor, inhibits breast cancer growth and HIF-1 α /VEGF/VEGFR-2-mediated angiogenesis in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2020; 172:113771.

SUMMARY

ANGIOGENESIS IN TUMORS AND THEIR ENVIRONMENT IN BREAST CANCER

¹Kachanov Igor Vasilievich, ²Matkulov Ibrahim Hamidovich,
³Kuznetsov Igor Anatolyevich

¹Astrakhan Regional Clinical Oncology Center, Astrakhan, Russia,
kachanov1@rambler.ru

²L.M. Isaev Research Institute of Microbiology, Virology, Infectious and Parasitic Diseases at Samarkand State Medical University,
bibinor@list.ru

³State University of Enlightenment, Moscow, Russian Federation,
kuzen7171@mail.ru

Key words: ductal carcinoma of the breast, angiogenesis markers, hypoxia growth factor, vascular endothelial growth factor, angiopoietin.

Angiogenesis in ductal carcinoma of the breast was studied by assessing the expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin 2, and hypoxia factor-alpha during various therapeutic strategies. Biopsy specimens from patients with a verified diagnosis of fibroadenoma and ductal carcinoma of the breast were analyzed. Tumor tissue sections and breast tissue from 68 patients (aged 46,3 \pm 2,1 years) with diagnoses of ductal carcinoma

ma and fibroadenoma were analyzed. It was found that in the control group (with benign lesions), hypoxia factor-alpha was localized in the cytoplasm, while nuclear expression was observed in the groups with ductal carcinoma of the breast. In a group of patients with ductal carcinoma of the breast, significant differences in the nuclear expression of hypoxia growth factor were revealed. Vascular growth factor was expressed significantly more intensely in the tumor epithelium of patients

without chemotherapy than in the group after chemotherapy. In contrast, angiopoietin was expressed significantly higher in the tumor stroma in patients who received chemotherapy than in untreated patients, both in tumor areas due to the vascular endothelium and in relatively healthy areas of the breast. These data indicate activation of angiogenesis in the group of patients after chemotherapy, which is associated with the high prevalence of resistant forms of ductal carcinoma of the breast.

РЕЗЮМЕ

ШИШЛАРДА АНГИОГЕНЕЗ ВА УЛАРНИНГ МУЎХИТИ КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИ

¹Качанов Игор Василевич, ²Маматқулов Иброхим Хомидович,
³Кунецов Игор Анатолевич

¹Астракҳан вилоят клиник онкологик диспансери, Астрахан, Россия Федерацияси,
kachanov1@rambler.ru

²Самарқанд Давлат тиббиёт университети қошидаги Л. М. Исаев номидаги
Микробиология, вирусология, юқумли ва паразитар касалликлар
илмий-тадқиқот институти,
bihinor@list.ru

³ФГАОУ У «Давлат маърифат университети», Москва, Россия Федерацияси,
kuzen7171@mail.ru

Kalit so'zlar: sut bezining kanal saratoni, angiogenez markerlari, gipoksiya omili, qon tomir endotelial o'sish omili, angiopoetin.

“Fibroadenoma” va “sut bezining kanal saratoni” tashxisi tasdiqlangan bemorlarning biopsiya materiallari o'rganildi. Ko'krak bezi saratoni bilan og'rikan bemorlar guruhida gipoksiya omilining yadroviy ifodasida ishonchli farqlar aniqlandi - bemorlarda o'simta epiteliasida qon tomir o'sish omili kimyoterapiyadan keyingi guruhga qaraganda Kimyoterapiyasiz guruhda ishonchli tarzda kuchliroq ifodalanadi va o'simta stromasida, aksincha: angiopoetin kimyoterapiya kurslarida davolangan bemorlarda kimyoviy terapiyaga qaraganda ancha yuqori. qon tomir endoteliasida tufayli o'simta joylarida ham, sut bezining shartli sog'lom joylarida ham davolanmagan bemorlar. Olingan ma'lumotlar kimyoterapiya kurslaridan so'ng bemorlar guruhida angio-

genez jarayonlarining faollashganini ko'rsatadi, bu esa sut bezi kanalchali karsinomasining rezistent shakllarining yuqori tarqalishi bilan bog'liq. mili kimyoterapiyadan keyingi guruhga qaraganda Kimyoterapiyasiz guruhda ishonchli tarzda kuchliroq ifodalanadi va o'simta stromasida, aksincha: angiopoetin kimyoterapiya kurslarida davolangan bemorlarda kimyoviy terapiyaga qaraganda ancha yuqori. qon tomir endoteliasida tufayli o'simta joylarida ham, sut bezining shartli sog'lom joylarida ham davolanmagan bemorlar. Olingan ma'lumotlar kimyoterapiya kurslaridan so'ng bemorlar guruhida angiogenez jarayonlarining faollashganini ko'rsatadi, bu esa sut bezi kanalchali karsinomasining rezistent shakllarining yuqori tarqalishi bilan bog'liq.

УДК 618.19-006.6:577.21

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Качанов Игорь Васильевич, ²Маматкулов Иброхим Хомидович,
³Кузнецов Игорь Анатольевич

¹Астраханский областной клинический онкологический диспансер, Астрахань,
РФ, kachanov1@rambler.ru

²Научно-исследовательский институт микробиологии, вирусологии,
инфекционных и паразитарных болезней имени Л.М. Исаева при Самаркандском
Государственном медицинском университете, bibinor@list.ru

³ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения»,
Москва, РФ, kuzen7171@mail.ru

Ключевые слова: рак молочной железы, стволовые клетки, метастазы, маркеры.

Исследование посвящено изучению фенотипических характеристик опухолевых клеток с фенотипом стволовых клеток в ткани регионарных и дистантных метастазов при раке молочной железы. С помощью иммуногистохимического метода установлено, что экспрессия маркеров раковых стволовых клеток (РСК) в клетках опухоли рака молочной железы, регионарных и дистантных метастазах достоверно отличается. Появление субпопуляции «мигрирующих РСК» указывает на «срыв гомеостаза эпителиальной ткани», что сопровождается потерей клетками эпителиального фенотипа с последующим увеличением миграционной активности. Появление и увеличение числа данных субтипов РСК, характеризующихся повышенной ядерной экспрессией β -катенинов, а также наличие некоторых дополнительных функциональных молекул и их топографическое располо-

жение ближе к краю опухоли, лежит в основе процесса метастазирования солидных опухолей.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает особое место в структуре заболеваемости и смертности женского населения. В Российской Федерации за последние годы зарегистрировано около 1,38 млн новых случаев рака данной локализации [6]. При этом профессиональным сообществом признается факт сложного контроля за ростом заболеваемости РМЖ по причине отсутствия эффективных путей первичной профилактики. До сих пор нерешенными остаются вопросы применения имеющихся прогностических маркеров и предикторов в ежедневной практике онколога, спектр которых неуклонно растет, что акцентирует *актуальность* разносторонних исследований проблем РМЖ.

В настоящее время сформировано

представление о том, что РМЖ – группа гетерогенных опухолей с различными биологическими свойствами, на основании чего проводится их выделение в соответствующие подтипы, имеющие выраженные отличия по экспрессии отдельных маркеров, характеру протекания заболевания, ответу на проводимое лечение и прогнозу развития заболевания. Более того, внутри соответствующего подтипа выделяются отдельные больные, значительно отличающиеся по срокам развития рецидива заболевания и его прогрессирования [1].

За последние десятилетия показано, что у 30–90% пациентов с первичным РМЖ могут развиваться отдаленные метастазы [7]. Вероятно, распространение опухолевых клеток происходит на ранних стадиях, однако они долгое время могут находиться в дормантном состоянии, что, по мнению ряда авторов, может быть объяснено с позиций «теории опухолевых стволовых клеток (РСК, cancer stem cells)», которые, в свою очередь, являются особой частью гетерогенной опухолевой популяции, участвующая в формировании и росте первичного и метастатического очага, обуславливающая высокую резистентность к различным видам терапии за счет наличия клеточных систем детоксикации (например, АВС-транспортеров) [5].

Действие разнообразных факторов микроокружения РСК приводит к значительному изменению профиля поверхностных маркеров, биологических характеристик ОСК, что обуславливает разнообразие этих клеток. Вероятно, гетерогенность, присущая опухоли в принципе, проявляется уже на уровне ее стволовых клеток. Кроме того, не

во всех случаях отмечено соответствие между «стволовым» фенотипом опухолевых клеток и их способностью вызывать опухолевый рост на моделях *in vivo* [12].

Для идентификации РСК РМЖ наиболее часто используют такие маркеры, как ESA+, CD44+ и CD24+, а также ALDH1+, Oct-4+ [2].

Появляется все больше свидетельств того, что агрессивная природа опухолей молочной железы может быть обусловлена наличием более высокой частоты присутствия ОСК с фенотипом CD44^{hi} CD24^{low}/- [8, 10]. Напротив, люминальные РМЖ, как полагают, являются преимущественно ALDH+ (CD44+CD24^{low}/-ALDH1+). Эти наблюдения позволяют предположить, что подгруппа ОСК в опухолях является гетерогенной по природе в отношении фенотипа и, возможно, по-разному функционирует среди различных подтипов РМЖ и поставить *цель* настоящего исследования.

Цель работы – изучить фенотипические характеристики опухолевых клеток с фенотипом стволовых в ткани регионарных и дистантных метастазов при раке молочной железы.

Материалы и методы. Проведено исследование, в которое были включены 40 больных РМЖ с регионарными (в лимфатические узлы) и дистантными метастазами (в легкие, печень, головной мозг) в возрасте от 42 до 54 лет (средний возраст 46,1±2,1 года).

В опухоли и ткани метастазов производили несколько параллельных горизонтальных разрезов через всю опухоль, избегая очагов некроза. Для фиксации материала использовали раствор 10%-го нейтрального формалина с последующей стандартной про-

водкой и получением парафиновых блоков. На микротоме готовили срезы толщиной 3–5 мкм с последующим их окрашиванием гематоксилином и эозином.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили в PT-LinkThermo. Протокол включал в себя предварительный нагрев до 65°C, восстановление антигена в течение 20 минут при температуре 97°C и дальнейшее охлаждение до 65°C. Затем стекла промывали в течение 1–3 минут TBS-буфером (Cell Marque), помещали для окрашивания в автостейнер Thermo Scientific.

Для определения экспрессии CD44 и CD133 на опухолевых клетках иммуногистохимическим методом использовали моноклональные мышинные антитела к CD44 клон 156-3C11 (Thermo Scientific) в разведении 1:2500 и поликлональные кроличьи антитела к CD133 (Cloud-Clone Corp.) в разведении 1:700 с использованием автостейнера Thermo Scientific 480; для демаскировки антигена CD133 применяли буфер 10 мМ Tris, 1 мМ EDTA (pH 8,0), для CD44 – цитратный буфер (Abcam) (pH 6,0).

Оценивали мембранную окраску, характеризовали интенсивность окрашивания клеточной мембраны: 0, 1+ слабое, 2+ умеренное, 3+ сильное окрашивание. При наличии интенсивности окрашивания 2+ и 3+ случай рассматривался как позитивный. Экспрессия белка CD44 определялась как положительная при окрашивании в 10% (cut-off) и более всех опухолевых клеток, а в случае с CD133 – в более 5%.

На основании полученных результатов осуществляли расчет средних значений, стандартных отклонений. После проверки характера распределения проводили оценку статистической значимости различий между показателями экспрессии маркера в первичной опухоли и в ткани региональных и дистантных метастазов по критерию Стьюдента [3]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Пациентки с РМЖ, отобранные для данного исследования, характеризовались наличием как регионарных (в лимфатические узлы), так и дистантных метастазов. Последние были представлены вторичными опухолями, локализованными в легких, головном мозге и печени. В соответствии с задачами проводимого исследования осуществлялась идентификация РСК с выбранными маркерами в указанных региональных и дистантных метастазах.

Для обнаружения РСК при раке молочной железы (РСК-РМЖ) используются аналогичные фенотипические маркеры, как и при ряде других солидных опухолей. В нашей работе мы применяли иммуногистохимический подход к идентификации данных клеток. На рисунках 1–4 представлены примеры полученных результатов ИГХ окрашивания препаратов опухоли, региональных и дистантных метастазов при РМЖ для выявления CD44+ и CD133+-клеток. Полученные результаты определения числа экспрессирующих выбранных маркеров ОСК-РМЖ представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Экспрессия маркеров раковых стволовых клеток (РСК) в клетках опухоли рака молочной железы, регионарных и дистантных метастазах.

Опухоль	CD44 - экспрессирующие маркер клетки		CD133- экспрессирующие маркер клетки	
	CD44+	CD44-	CD133+	CD133-
	80%	20%	80%	20%
Дистантный метастаз	60%	40%	20%	80%
Позитивные клетки, %	41,4±3,4		3,6±1,05*	

Примечание: *- p <0,05.

Из таблицы 1 видно, что в ткани РМЖ экспрессия CD44+ обнаружена в 80% случаев (32 образца), при этом в 20% случаев данный маркер не определялся. Средний уровень экспрессии CD44 составил 27,2±13,9%. Представленные в таблице достоверно различающиеся данные иллюстрируют рисунки 1–4.

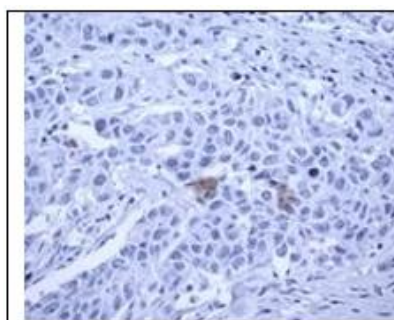


Рисунок 1.
Экспрессия маркеров РСК в опухоли при РМЖ; отрицательная экспрессия **CD44**; Ув. х400.

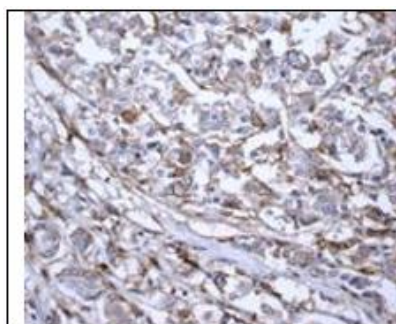


Рисунок 2.
Экспрессия маркеров РСК в опухоли при РМЖ; положительная экспрессия **CD44 (2+)**; Ув. х 400.

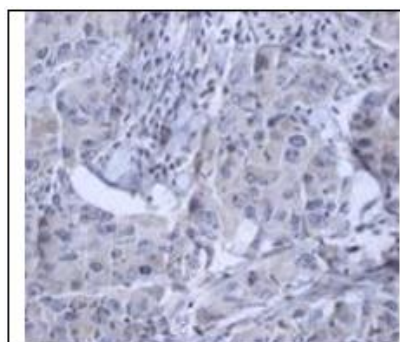
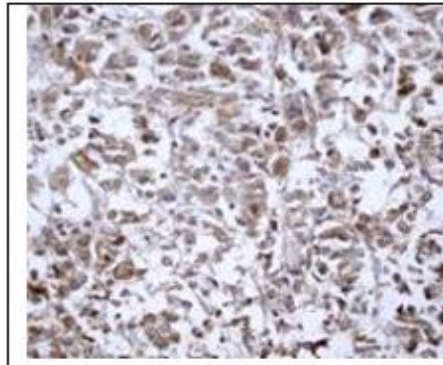
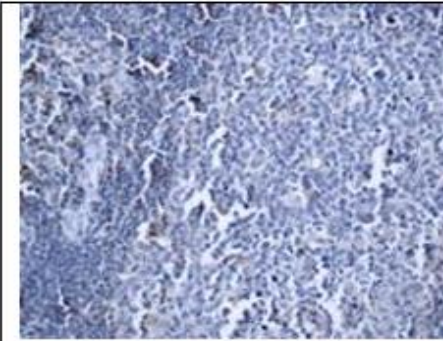


Рисунок 3.
Экспрессия маркеров РСК в опухоли при РМЖ; отрицательная экспрессия **CD 133 (1+)**; Ув. х 400.

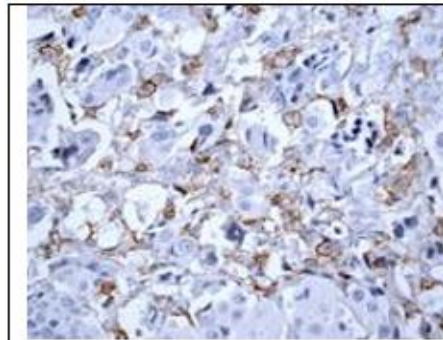
**Рисунок 4.**

Экспрессия маркеров РСК в опухоли при РМЖ; положительная экспрессия **CD 133 (3+)**; Ув. х 400.

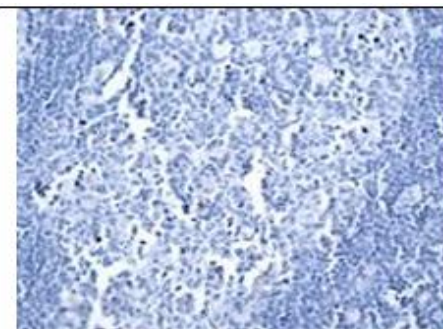
Вместе с тем выявлено, что частота экспрессии CD44 в регионарных метастазах РМЖ (в лимфатических узлах) составила 35% с колебанием данного показателя от 0% до 30%, в среднем составив $17,0 \pm 6,8\%$ (рис. 5–8), что указывает на значимое отличие данного показателя от уровня в первичном очаге ($p < 0,05$).

**Рисунок 5.**

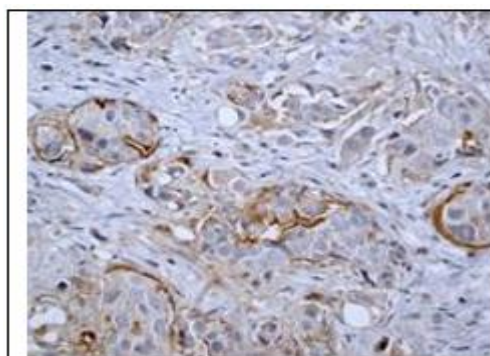
Экспрессия маркеров РСК в регионарных метастазах РМЖ; отрицательная экспрессия **CD 44**; Ув. х 400.

**Рисунок 6.**

Экспрессия маркеров РСК в регионарных метастазах РМЖ; положительная экспрессия **CD 44 (3+)**; Ув. х 400.

**Рисунок 7.**

Экспрессия маркеров РСК в регионарных метастазах РМЖ; отрицательная экспрессия **CD 133**; Ув. х 400.

**Рисунок 8.**

Экспрессия маркеров РСК в регионарных метастазах РМЖ; положительная экспрессия **CD 133 (3+)**; Ув. х 400.

Важно заметить, что CD44 – поверхностный гликопротеид, рецептор для гиалуронана (ГА) – линейного гликозамингликана, основного компонента внеклеточного матрикса, участвующего в межклеточных взаимодействиях и определяющего таким способом подвижность клеточных элементов. Отмечается, что в результате присоединения ГА к CD44 активируются многие рецепторные тирозинкиназы, в том числе EGFR и ERBB2, что обуславливает закономерное изменение структурно-функциональных свойств клетки, изменение ее миграционной активности. В норме данная структура представлена на различных соматических клетках, но уровень ее экспрессии увеличивается при опухолевой трансформации. В результате проведенных ранее исследований показано, что CD44 регулирует инвазивные и пролиферативные свойства опухолевых клеток, включая клетки молочной железы, а также процессы ангиогенеза. Представляет особый интерес тот факт, что данная молекула характеризуется наличием нескольких изоформ. Показано, что в результате альтернативного сплайсинга и вариации в посттрансляционных модификациях в виде N- и O-гликозилирования возникают молекулы, отличающиеся структурными

и функциональными особенностями, что в свою очередь обуславливает дифференциальную роль изоформ CD44 в патогенезе различных опухолей, в том числе и РМЖ. По-видимому, опухолевые клетки с фенотипом стволовых закономерным образом изменяют свой фенотип, испытывая на себе воздействие различных факторов микроокружения, что позволяет данным клеткам наиболее эффективно приспособиться к новым условиям. Нами выявлено, что количество РСК-РМЖ с фенотипом CD44+ уменьшается в региональных метастазах, в то время как в различных дистантных метастазах либо превышает данный показатель в первичной опухоли (метастаз в легкое), либо находится в его пределах (метастаз в головной мозг). Эти результаты могут указывать на некоторые особенности соответствующих тканей, где наблюдается развитие метастаза.

Другим маркером, который достаточно часто исследуется при определении ОСК солидных опухолей, является CD133, функциональная роль которого в биологии соматических клеток, а также в ОСК-РМЖ изучена в меньшей степени.

CD133 (AC133, проминин-1) впервые был обнаружен на гемопоэтических стволовых клетках в 1997 г. [4].

Это трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 120 кД, взаимодействующий с холестерином [17], принадлежит к семейству промиелинов, определяются 3 его изоформы: CD133-1, CD133-2, CD133-3. Данная молекула аккумулируется в мембранных выпячиваниях, но ее функциональная роль точно не известна.

Вместе с тем, особый интерес представляет концепция «мигрирующих РСК», предложенная Brabletz et al. еще в 2005 г. В основе данной концепции лежат представления о том, что потенциально существует две формы РСК, которые обуславливают опухолевую прогрессию. Эти две формы раковых клеток представлены так называемыми стационарной РСК и мобильной РСК. При этом стационарные РСК неподвижны и всегда окружены эпителиальными тканями. Эти клетки ответственны за формирование трансформированных потомков, формирующих первичную опухоль. В отличие от них, «мобильные РСК», как правило, расположены на границе опухоли и здоровых тканей организма. Для данных клеток характерным свойством является способность к эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT), лежащему в основе сохранения стволоподобных свойств и повышенной мобильности. Оба этих свойства имеют важное значение в осуществлении дальнейшей злокачественной прогрессии. Появление субпопуляции «мигрирующих РСК» ознаменовывает «срыв гомеостаза эпителиальной ткани», что сопровождается потерей данными клетками эпителиального фенотипа с последующим увеличением миграционной активности. Появление и увеличение числа данных субтипов РСК, ха-

рактеризующихся повышенной ядерной экспрессией β -катенинов, а также наличие некоторых дополнительных функциональных молекул и их топографическое расположение ближе к краю опухоли, по мнению ряда исследователей, лежат в основе процесса метастазирования солидных опухолей.

Таким образом, выявлено, что в первичной опухоли РМЖ отмечается наибольшее количество РСК, экспрессирующих CD133 маркер, а для метастазов показано выраженное снижение клеток данного фенотипа, причем в дистантных метастазах количество этих клеток и уровень экспрессии рассматриваемого маркера наименьшие.

Заключение. Полученные результаты определения экспрессии выбранных маркеров РСК указывают на некоторые особенности распределения данных клеток в первичной опухоли и в различных метастазах. Вследствие того, что в последнее время с РСК ассоциируют и такой тип опухолевых клеток, как циркулирующие опухолевые клетки, можно предположить, что выявленные закономерности отражают в определенной степени особенности миграции клеток и формирования метастатических поражений.

И последнее - изучение роли РСК-РМЖ представляется [7, 9] весьма перспективным для решения как фундаментальных, так и прикладных проблем онкологии, особенно для дальнейшей разработки новых стратегий лекарственной терапии больных с данной патологией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кит О.И., Шатова Ю. С., Францианц Е.М., Новикова И. А., Златник Е.Ю. Рак молочной железы у женщин в раз-

личные репродуктивные периоды жизни: клиничко-эпидемиологические и гормонально-метаболические аспекты: монография. Ростов н/Д.: ООО «ДГ-ТУ-ПРИНТ», 2018. 276 с.

2. Крахмаль Н. В., Завьялова М. В., Савельева О. Е., Таширева Л. А., Денисов Е. В., Кайгородова Е. В., Слонимская Е. М., Перельмутер В.М. Морфологические и молекулярно-генетические проявления опухолевой инвазии при раке молочной железы. Изд-во Томского университета, 2017. – 128 с.

3. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / Пер. с англ. под ред. В.П.Леонова, 2-е изд./ М: ГЭО-ТАР-Медиа, 2009. 168 с.

4. Пучинская М.В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение // Архив патологии. № 2. 2016. С. 47–54.

5. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Бондаренко Е. С., Шульгина О.Г., Самойленко Н. С., Дашков А.В., Каймакчи Д.О. Биологические свойства и некоторые клинические аспекты опухолевых стволовых клеток: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4.: <http://www.science-education.ru/> ru/article/view?id=279505.

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д.Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герце-

на, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.

7. Титов К. С., Оганесян А.П., Ротин Д.Л., Рябчиков Д.А., Лепкова Н.В. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии //Злокачественные опухоли. 2016. № 2. С. 22–27.

8. Gener P, Rafael D., Seras-Franzoso J., Perez A., Pintado L.A., Casas G., Arango D., Fernández Y., Díaz-Riascos Z.V., Abasolo I., Schwartz S. Jr. Pivotal role of AKT2 during dynamic phenotypic change of breast cancer stem cells. *Cancers*. 2019. Vol. 11. No. 8. P. 1058.

9. Ibrahim S. A., Yip G. W., Gotte M. Cancer stem cells as attractive targets for breast cancer therapy. *Frontiers in oncology*. 2023. March 03. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1151742>

10. O’Conor C.J., Chen T.1, González I., Cao D., Peng Y. Cancer stem cells in triple-negative breast cancer: a potential target and prognostic marker. *Biomark Med*. 2018. Vol. 12. No. 7. P. 813-820.

11. Papaccio F., Paino F., Regad T., Papaccio G., Desiderio B., Tirino V. Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development. *Stem Cells Translational medicine*. 2017. Vol. 6. P. 2115–2125.

12. Park S.-Y., Choi J.-H., Nam J.-S. Targeting cancer stem cells in triple-negative breast cancer. *Cancers*. 2019. Vol. 11. P. 965.

SUMMARY

EXPRESSION OF STEM CELL MARKERS
IN BREAST CANCER METASTASES¹Kachanov Igor Vasilievich,²Matkulov Ibrahim Hamidovich,³Kuznetsov Igor Anatolyevich¹Astrakhan Regional Clinical Oncology
Center, Astrakhan, Russia,
kachanov1@rambler.ru²L.M. Isaev Research Institute of
Microbiology, Virology, Infectious and
Parasitic Diseases at Samarkand State
Medical University, bibinor@list.ru³State University of Enlightenment,
Moscow, Russian Federation,
kuzen7171@mail.ru**Keywords:** breast cancer, stem cells,
metastasis, markers.

This study examines the phenotypic characteristics of tumor cells with a stem cell phenotype in regional and distant breast cancer metastases. Immunohistochemistry revealed that the expression of cancer stem cell (CSC) markers in breast cancer tumor cells, regional metastases, and distant metastases significantly differ. The emergence of a subpopulation of "migrating CSCs" indicates a "disruption of epithelial tissue homeostasis", which is accompanied by a loss of the epithelial phenotype and subsequent increased migratory activity. The emergence and increase in the number of these CSC subtypes, characterized by increased nuclear expression of β -catenin's, as well as the presence of certain additional functional molecules and their topographic location closer to the tumor margin, underlies the process of metastasis in solid tumors.

РЕЗЮМЕ

КЎКРАК БЕЗИ САРАТОНИДА ИЛДИЗ
ХУЖАЙРАЛАРИ БЕЛГИЛАРИНИНГ
ИФОДАСИ МЕТАСТАЗЛАР¹Качанов Игор Василевич,²Маматқулов Иброхим Хомидович,³Кунецов Игор Анатолевич¹Астрахан вилоят клиник онкологик
диспансери, Астрахан, Россия Федерацияси,
kachanov1@rambler.ru²Самарқанд Давлат тиббиёт университети
қошидаги Л. М. Исаев номидаги
Микробиология, вирусология, юқумли ва
паразитар касалликлар илмий-тадқиқот
институту, bibinor@list.ru³ФГАОУ У «Давлат маърифат
университети», Москва, Россия Федерацияси,
kuzen7171@mail.ru**Калит сўзлар:** кўкрак саратони, илдиз
хужайралари, метастаз, маркерлар.

Ушбу тадқиқот минтақавий ва узоқ кўкрак саратони метастазларида илдиз хужайралари фенотиби бўлган ўсимта хужайраларининг фенотипик хусусиятларини ўрганади. Иммуногистохимик кўкрак саратони ўсимта хужайралари, минтақавий метастазлар ва узоқ метастаз саратон илдиз хужайра (ССС) маълумоти ифода сезиларли даражада фарқ, деб қарадик. «Миграцион ССС» субпопуляциясининг эмергенти «эпителиал фенотипнинг йўқолиши ва кейинчалик миграцион фаолликнинг ошиши билан кечадиган» эпителиал тис-суре гомеостазининг бузилиши» ни кўрсатади. Катениннинг, шунингдек, айрим қўшимча функционал молекулалар борлиги ва ўсимта чегарасига яқин, уларнинг топографик жойга-пайдо бўлиши ва ортиб бораётган ядровий ифода билан характерланади бу ССС кичик тури, сони ортиши, қаттиқ тумор метастаз жараёни ётади.

УДК:612.1:55.081.3:56.3

ВЛИЯНИЮ ТКАНЕВОГО ИММУНОСТИМУЛЯТОРА НА ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ МОЛОДНЯКА

Катаева Юлдуз Албертовна

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
yulduz.kataeva@gmail.com.

Ключевые слова: Биостимулятор, иммуностимулятор, антитело, антиген, эритроциты, лейкоциты, фенилгидрорзин, хронический гепатит, тканевые иммуностимулятор, гемоглобин.

Актуальность. Иммунная система животных играет ключевую роль в защите организма от патогенов, поддержании гомеостаза и восстановлении после болезней. Ветеринарная медицина активно использует иммуностимуляторы – вещества, способствующие повышению иммунного ответа и укреплению защитных механизмов организма. Однако эффективность их применения зависит от множества факторов, включая физиологическое состояние животного, видовые особенности и дозировку препарата. Одним из важных критериев оценки воздействия иммуностимуляторов являются гематологические показатели, которые позволяют отслеживать изменения в составе крови и иммунокомпетентных клетках. Одной из главных проблем применения иммуностимуляторов у животных является отсутствие универсального механизма их действия, который одинаково эффективно работал бы у разных видов и возрастных групп. Некоторые препараты вызывают чрезмерную активацию иммунной системы, что может привести к развитию аутоиммунных реакций или истоще-

нию иммунного ответа. Недостаточное изучение долгосрочных последствий их применения также затрудняет широкое внедрение данных препаратов в ветеринарную практику. Для повышения эффективности и безопасности иммуностимуляторов необходимо комплексное исследование их воздействия на иммунную систему животных с учетом гематологических параметров. Разработка персонализированных схем применения иммуностимуляторов, основанных на анализе крови, позволит контролировать баланс иммунного ответа, избегая гиперактивации или угнетения иммунитета. Внедрение диагностических методов, таких как определение уровня лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и концентрации иммуноглобулинов, поможет объективно оценивать эффективность лечения. Иммуностимуляторы являются важным инструментом в ветеринарной медицине, однако их применение требует точного контроля и научного обоснования. Исследование гематологических показателей позволяет объективно оценивать их эффективность и безопасность, предотвращая нежела-

тельные последствия. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку новых адаптивных схем применения иммуностимуляторов с учетом видовых, возрастных и физиологических особенностей животных. Следующие этапом эксперимента было изучение влияния тканевого иммуностимулятора на иммунную систему молодняка крупного рогатого скота лимфоцитов свидетельствующих о запуске механизмов защиты организма от потенциальных инфекций, тем самым подтвердить активацию гуморального звена иммунной системы и выявить эффективность метода гематологического мониторинга, который позволит оценивать иммунный статус животных. Известно, что иммунная система защищает организм от чужеродных агентов и различных веществ, несущих признаки генетической чужеродности. В последние годы появилось большое количество работ, посвященных изучению применения биологически активных веществ для развития и формирования иммунитета у молодых животных.

Результаты исследование. Тканевые препараты содержат биологические вещества, способные активизировать функциональную активность иммунной системы. Имеются исследования, свидетельствующие о стимулирующем действии тканевых препаратов на фагоцитарную активность нейтрофилов, бактерицидную активность сыворотки крови. Однако влияние тка-

невых препаратов на формирование Т- и В-систем иммунитет у молодняка крупного рогатого скота остается малоизученным. В ходе проведения опыта животные контрольной и опытных групп получали одинаковый рацион, сбалансированный по всем нормируемым элементам питания. Контроль качества на токсичность и реактогенность проводили на белых мышах, ГОСТ 31926-2013 «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Методы определения безвредности» и методические указания «По бактериологическому контролю стерильности ветеринарных биологических препаратов» № 115-6А от 03.06.1980. Отбор проб крови для иммунологических исследований проводился дважды перед началом введения препарата и на 14-й день после инъекции. Забор крови осуществляли из шейной вены в вакуумные пробирки (консервант литий гепарин). Относительное количество Т-лимфоцитов (%) определяли путем спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана при разных режимах инкубации, В-лимфоцитов – розеткообразования с эритроцитами мыши. Абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов (кл/мм³) и коэффициент отношения «индукторов-хелперов» и «киллеров супрессоров» (%) – расчетным методом. Результаты исследования по влиянию нового тканевого биостимулятора на относительное содержание Т- и В-лимфоцитов в крови молодняка представлены в таблице 3.

Влиянию нового тканевого биостимулятора на относительное содержание Т- и В-лимфоцитов в крови молодняка

Показатель	Группы			
	Контроль	1-группа	2-группа	3-группа
тЕ-РОК	31,3±4,16 30,3±0,28	36,6±4,21 33,1±0,63	30,1±1,25 34,2±0,67*	34,5±2,84 35,8±1,24*
бЕ-РОК	11,3±3,19 11,5±0,217	12,9±4,39 11,7±0,25*	11,8±0,25 12,5±0,50*	12,0±2,21 11,9±0,49
рЕ-РОК	15,3±0,72 14,6±0,21	16,4±1,48 14,5±0,56	16,6±1,01 16,4±0,14*	14,0±0,34 16,2±0,54
вЕ-РОК	15,3±5,57 15,9±0,63	18,6±2,88 15,2±0,22*	16,2±1,26 13,1±0,22*	17,9±2,19 13,2±0,48*
ЕМ-РОК	26,2±1,10 26,6±0,30	26,7±1,50 26,9±0,46*	26,0±0,34 28,1±0,45*(*)	26,5±0,71 29,7±0,36**(*)

Примечание: в верхней строчке – перед введением препарата, в нижней – строчке на 14-й день после введения препарата. Достоверно по отношению к контрольной группе при * $p \leq 0,05$, по отношению к началу опыта – при (*) $p \leq 0,05$.

Из анализа данных, представленных в таблице 3, следует, что до введения препарата значимых достоверных различий по содержанию в крови телят, исследуемых субпопуляций Т- и В-лимфоцитов не обнаружено. После инъекций тканевого биостимулятора молодняку I, II и III опытных групп отмечали увеличение количества тотальных лимфоцитов тЕ-РОК на 30,3, 35,8; ($p \leq 0,05$) и 1,2 % ($p \leq 0,05$) в сравнении с контролем. По сравнению с началом опыта число тЕ-РОК в крови телочек II и III опытных групп увеличилось на 1,2 и 1,3 %, соответственно. У животных в контроле и I опытной группе рассматриваемый показатель стал меньше на 1,1 и 4,3 % соответственно. Тотальные лимфоциты, являясь клетками иммунологической памяти, осуществляют «надзор» за проникновением в организм чужеродных агентов. Пролифера-

тивная активность субпопуляции бЕ-РОК «активированных лимфоцитов» в крови молодняка II опытной группы протекала более активно – на 1,5 % ($p \leq 0,05$), чем в контроле. Аналогично I и III опытных групп по рассматриваемому показателю также превосходили на 0,6 ($p \leq 0,05$) и 1,0 % контроль соответственно. При сопоставлении количества бЕ-РОК в крови животных контрольной, II и III опытных групп с началом опыта выявлено увеличение рассматриваемой субпопуляции Т-лимфоцитов на 0,1–0,9 %. В I опытной группе число бЕ-РОК в крови уменьшилось на 1,1 %. Субпопуляция бЕ-РОК является активированными лимфоцитами, обладающими разнообразными функциями. Они могут синтезировать молекулы цитокинов в случае, когда они играют роль Т-хелперов или же лизис пораженных клеток в случае Т-кил-

леров, также часть активированных лимфоцитов преобразуется в Т-клетки памяти. Число «индукторов-хелперов» рЕ-РОК в крови телочек II и III опытных групп превосходило на 1,5 ($p \leq 0,05$) и 0,5 % аналогичный показатель в контроле, что указывает на стимуляцию иммунного ответа. У молодняка I опытной группы рассматриваемый показатель находился практически на одном уровне с контролем при незначительном расхождении в 0,1 %. В сравнении с исходными значениями количество субпопуляции рЕ-РОК в крови телят контрольной, II и III опытных групп увеличилось на 0,2; 0,8 и 2,1 % соответственно. В I опытной группе рассматриваемый показатель уменьшился на 1,9 %. Количество «киллеров-супрессоров» в Е-РОК в крови телят I, II и III опытных групп меньше на 1,6 ($p \leq 0,05$); 2,6 ($p \leq 0,05$) и 2,4 % ($p \leq 0,05$) в сравнении с контролем. В сравнении с началом опыта профилиративная активность «киллеров-супрессоров» в крови молодняка контрольной группы увеличилась на 0,7 %, в то время как в крови у животных опытных групп рассматриваемый показатель уменьшился на 3,0–4,5 %. Установленный факт указывает на напряженность иммунитета в организме животных контрольной группы, связанную с уничтожением инфекций или других чужеродных агентов. Уровень В-лимфоцитов ЕМ-РОК в крови молодняка III опытной группы был наибольшим и превосходил на 2,3 % ($p \leq 0,05$) аналогичный показатель в контроле, соответственно у телят I и II опытных групп – на 1,5 ($p \leq 0,05$) и 1,7 % ($p \leq 0,05$). В сравнении с началом опыта количество ЕМ-РОК в крови телят опытных групп увеличилось на 1,2–2,2 % ($p \leq 0,05$), в контроле

аналогичный показатель стал меньше на 0,2 %. Значительное повышение В-лимфоцитов в крови животных при использовании тканевого иммуностимулятора может свидетельствовать об активации и пролиферации клеток гуморального звена иммунной системы у животных опытных групп.

При следующей экспериментальной работе было изучено влияние тканевые биостимулятора на морфологический состав крови молодняка. Результаты исследований показали, количество лейкоцитов составило 8,2 и $9,3 \times 10^9$ /л (норма 4,5–12,0), лимфоцитов 5,5 и $6,3 \times 10^9$ /л (норма 4,0–6,5), эритроцитов 6,4 и $6,9 \times 10^{12}$ /л (норма 5,0–7,5), гемоглобина 11,1 и 10,8 г/% (норма 9,0–12,0), гематокрита 39,2 и 40,1% (норма 35–45), тромбоцитов 615,4 и 482,5 кл/мкл (норма 260,0–700,0). Морфологический состав крови молодняка достоверно увеличился и иммунная система активировался 2,0 раза чем контрольный группы. Научно обоснована и экспериментально доказана эколого-экономическая целесообразность направленного выращивания телят в введении тканевых биостимуляторов, с целью формирования высокопродуктивных здоровых стад на модельных фермах и реализации биоресурсного потенциала адаптивных, репродуктивных и продуктивных качеств крупного рогатого скота, а также получения биологически полноценной и доброкачественной продукции. Установлено, что телята лучше растут и развиваются. Так, живая масса телок увеличивается от рождения до 17–18 мес. возраста более чем в 12,5 раз, а среднесуточный прирост от рождения до 18-месячного возраста составляет не менее 400 г в сутки (таб.2).

Влияние тканевые биостимулятора на морфологический состав крови молодняка

Наименование показателя	Значение показателя		
	I - опытные	II - опытные	Контроль
n, гол	10	10	10
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,2 \pm 0,7 9,3 \pm 0,6	8,2 \pm 0,7 9,3 \pm 0,6	4,5-12,0
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	5,5 \pm 0,4 6,3 \pm 0,5	5,5 \pm 0,4 6,3 \pm 0,5	4,0-6,5
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	6,4 \pm 0,3 6,9 \pm 0,4	6,4 \pm 0,3 6,9 \pm 0,4	5,0-7,5
Гемоглобин, г/%	11,1 \pm 0,3 10,8 \pm 0,2	11,1 \pm 0,3 10,8 \pm 0,2	9,0-12,0
Гематокрит, %	39,2 \pm 0,2 40,1 \pm 0,3	39,2 \pm 0,2 40,1 \pm 0,3	35-45
Тромбоциты, кл/ мкл	615,4 \pm 42,8 482,5 \pm 36,7	615,4 \pm 42,8 482,5 \pm 36,7	260,0-700,0

Из результатов перечисленных исследований можно сделать заключение о том, исследованиями установлено, что тканевой иммуностимулятор не вызывает отклонений в морфологии тканей внутренних органов. Таким образом, внутримышечное введение животным тканевых иммуностимуляторов активизировало адаптогенез, гемопоэз, клеточные и гуморальные факторы иммунной системы.

Во втором подразделе было изучено «Анализ влияния тканевых иммуностимулятора и препарата «Тимолин» на гематологические показатели крови овец». Контрольная и экспериментальные группы овец получали стандартный рацион (сено, концентраты, вода). Для экспериментов отбирали здоровых овец (n=10), по 5 животных

в каждой группе. Препарат «Тимолин» (1 мл/кг) и гидролизат печени (0,5% раствор) вводили овцам в течение 21 дня (однократно в сутки, 5 мл/сутки) в область шеи. В контрольной группе применяли физиологический раствор. Результаты показали, что под влиянием биостимулирующих препаратов в крови значительно увеличивались показатели: лейкоциты ($\times 10^9$ /л) («Тимолин»: 4,21 \rightarrow 13,44**); лимфоузел: 4,22 \rightarrow 14,04**), лимфоциты (%) («Тимолин»: 13,32 \rightarrow 26,13**); лимфоузел: 16,20 \rightarrow 27,18**), базофилы, эозинофилы и моноциты (%) («Тимолин»: 13,32 \rightarrow 26,13**); лимфоузел: 11,32 \rightarrow 18,11**), гранулоциты (%) («Тимолин»: 51,06 \rightarrow 65,03**); лимфоузел: 50,06 \rightarrow 67,03**) (табл. 10 и 11).

Таблица 3

Гематологические показатели крови у овец (n=10) после введения препарата «Тимолин» (1 мг/кг) (M±m)

№	Показатели	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
		Физиологический раствор (раствор 0,9%)		Тимолин (1 мг./кг)	
		7-сутки	21-сутки	7-сутки	21-сутки
а.	Лейкоциты 10 ⁹ /л	2,43±0,18	4,10±1,03**	4,21±0,74	13,44±0,03**
б.	Лимфоциты в %	15,33±1,66	18,12±0,54*	13,32±0,87	26,13±1,07**
в.	Базофилы, Эозиноф. и Моноциты в %	16,71±0,59	18,72±0,53*	9,32±0,40	16,11±0,18**
г.	Гранулоциты в %	49,13±0,08	50,73±1,66	51,06±6,00*	65,03±2,32*

Примечание: препарат «Тимолин» вводился в течение 21 дня по 1 мл/сутки (однократно в день). * – уровень статистической достоверности изменения показателя по сравнению с 7-м днем $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (n=3–4).

Таблица 4

Гематологические показатели в крови овец (n=10) после инъекции тканевые иммуностимулятор (раствор 5%) (M±m)

№	Показатели	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
		Физиологический раствор (раствор 0,9%)		Тканевые иммуностимулятор (раствор 0,5%)	
		7-сутки	21-сутки	7-сутки	21-сутки
а.	Лейкоциты 10 ⁹ /л	4,43±0,58	4,49±1,01**	4,22±0,72	14,04±0,7**
б.	Лимфоциты в %	15,33±1,66	18,12±0,54*	12,32±0,81	25,23±1,05**
в.	Базофилы, Эозиноф. и Моноциты в %	16,71±0,59	18,72±0,53*	11,32±0,20	18,11±0,18**
г.	Гранулоциты в %	45,13±0,08	50,63±1,61	50,06±6,07*	67,03±2,22*

Примечание: препарат «Тимолин» вводился в течение 21 дня по 1 мл/сутки (однократно в день). * – уровень статистической достоверности изменения показателя по сравнению с 7-м днем $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ (n=3–4).

В следующем эксперименте анализировалось изменение количества эритроцитов в крови у овец при введении препарата «Тимолин» (1 мл/кг) и лифоузел (раствор 0,5%) в течение 21 дня. Результаты эксперимента показали, что количество эритроцитов ($\times 10^{12}/л$) действительно увеличивалось: у овец, получавших «Тимолин», показатель изменился с 8,26 до 10,38*, а у получавших тканевые иммуностимуляторы – с 8,14 до 9,11*. В контрольной

группе значимых изменений количества эритроцитов не наблюдалось (табл. 12 и 13). Полученные результаты свидетельствуют о том, что препарат «Тимолин» и гидролизат печени крупного рогатого скота значительно активируют компоненты гуморальной иммунной системы и процесс эритропоэза у овец, что указывает на обеспечение функциональной активности иммунной системы под влиянием тканевых иммуностимуляторов.

Таблица 5

Количество эритроцитов в крови овец (n=10) после инъекции препарата «Тимолин» (1 мг/кг) ($\times 10^{12}/л$) ($M \pm m$).

№	Показатели	Экспериментальная группа			
		Физиологический раствор (раствор 0,9%)		«Тимолин» (1 мг/кг)	
		7-сутки	21-сутки	7-сутки	21-сутки
1.	7-ой день	8,10 \pm 0,3	8,51 \pm 2,2	8,26 \pm 2,2	10,38 \pm 0,2*
2.	14-ой день	8,12 \pm 0,4	8,26 \pm 2,3	8,12 \pm 2,0	9,90 \pm 2,1**
3.	21-ой день	8,23 \pm 0,5	8,25 \pm 1,2	8,31 \pm 1,5	9,51 \pm 0,3*

Примечание: препарат «Тимолин» вводился в течение 21 дня по 1 мл/сутки (однократно в день). * – достоверность изменения показателя по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ ($n=3-4$).

Таблица 6

Количество эритроцитов в крови овец (n=10) после инъекции тканевые иммуностимулятор (5% раствор) ($\times 10^{12}/л$) ($M \pm m$).

№	Показатели	Экспериментальная группа			
		Физиологический раствор (раствор 0,9%)		Тканевые иммуностимулятор (раствор 0,5%)	
		7-сутки	21-сутки	7-сутки	21-сутки
1.	7-ой день	8,12 \pm 0,4	7,98 \pm 1,0	8,0 \pm 1,4	9,88 \pm 1,4**
2.	14-ой день	8,02 \pm 0,3	8,11 \pm 2,4	8,00 \pm 2,0	9,96 \pm 2,1**
3.	21-ой день	8,12 \pm 0,4	8,22 \pm 1,3	8,14 \pm 1,7	9,11 \pm 0,3*

Примечание: препарат «Тимолин» вводился в течение 21 дня по 1 мл/сутки (однократно в день). * – достоверность изменения показателя по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ ($n=3-4$).

У овец, получавших тканевой иммуностимулятор 5% количество эритроцитов, показатель на 14-день изменился с 8,00 до 9,96**.

Выводы. Из результатов перечисленных исследований можно сделать заключение о том, исследованиями установлено, что тканевые иммуностимуляторы не вызывает отклонений в морфологии тканей внутренних органов. Таким образом, внутримышечное введение овцам тканевые иммуностимуляторы активизировало иммунную систему, гемопоэз, клеточные и гуморальные иммунитет, улучшало постнатальное развитие и повышало все показатели иммунную показатели животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jabbarov, Z., Abdrakhmanov, T., Zakirova, S., Abdushukurova, Z., Sultanova, N., Abdullaev, S., ... & Berdiev, T. (2024). Post-Reclamation Enhancement of Physical and Biological Properties of Soils Contaminated by Oil and Petroleum Products. In E3S Web of Conferences (Vol. 590, p. 01003). EDP Sciences.
2. Ibrokhimov, A., Kuchboev, A., Amirov, O., Kahorov, B., & Ayubov, M. (2023). Identification of nematodes of the genus *Teladorsagia* parasites of ruminants with the help of species-specific markers based on ITS2 rDNA. In E3S Web of Conferences (Vol. 421, p. 04014). EDP Sciences.
3. Zaripov, B., Akhmedova, G., Kakhorov, B., & Shodiev, B. (2024). ANALYSIS OF IMMUNE CELLS AND IMMUNOLOGICAL PROCESSES IN COVID-19. International Journal of Medical Sciences And Clinical Research, 4(06), 70-77.
4. Mirzaev, U. N., Kuchboev, A. E., Mavlyanov, O., Amirov, O. O., & Narzullayev, S. B. (2024). Morphological and molecular characterization of root-knot nematodes from Uzbekistan. Biosystems Diversity, 32(1), 135-141.
5. Yarkinboeva, M. R., & Kahorov, B. A. (2024). SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE DETERMINATION OF BIOLOGICAL TRACES OF CRIME. Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development, 28, 32-33.
6. Kakhorov, B. A., Rasulova, S. L., Zhumakulova, G. S., & Shavkatova, H. R. (2024). COMPLEX EVALUATION OF BIOSTIMULANTS FOR PREVENTION OF IMMUNE SYSTEM DISORDERS AND HIGHLY PRODUCTIVE COWS AND IMPROVEMENT OF MILK QUALITY. American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation, 4(01), 39-45.
7. Kahorov, B. A., & Rasulova, S. L. (2023). INFLUENCE OF MODIFIED PEPTIDES FROM THE FETAL THYMUS ON THE ACTIVITY OF T-LYMPHOCYTES AND NATURAL KILLERS IN EXPERIMENTAL VIRAL HEPATITIS. American Journal Of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation, 3(12), 48-55.
8. GARIB, F. Y., KAKHOROV, B. A., KHUZHANKULOVA, M. Z., & KUCHBOEV, A. E. (2021). Effect of modified peptides from fetal thymus on the activity of T-lymphocytes and natural killers and interferonindul activity of sanogen and betaleukin. International Journal of Pharmaceutical Research (09752366), 13(3).
9. Kayumov, K., Kuchkarova, L., & Kakhorov, B. (2021). Etiology of Pancreatitis and Rutin Treatment of the Disease. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 585-589.
10. Адилбеков, Т. Т., & Кахаров, Б. А. (2021). СПОРТЧИЛАРНИНГ ЖИСМОНИЙ ТАЙЁРГАРЛИК ЖАРАЁНИНИНГ ФАРМАКОЛОГИК ТАЪМИНОТИ. Academic research in educational sciences, 2(2), 1128-1133.
11. ЗАЙНИТДИНОВА, Д., & ХЎЖАМҚУЛОВА, М. Болта КАХОРОВ. МУТАЦИОННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЯЧМЕНЯ В РАЗЛИЧНЫХ ВЫСОТНЫХ ЗОНАХ.

12. Кахоров, Б. А., Расулова, С. Л., Хайтова, Ф. Б., Тухтаева, Е. И., & Катаева, Ю. А. (2023). Влияние на иммунную систему биостимуляторов из пептидных соединений при экспериментальном гепатите.

13. КАХОРОВ, Б. (2024). ВЛИЯНИЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПЕПТИДОВ ИЗ ФЕТАЛЬНОГО ТИМУСА НА АКТИВНОСТЬ Т-ЛИМФОЦИТОВ И НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ. World of Scientific news in Science, 2(6), 382-397.

РЕЗЮМЕ ТЎҚИМАЛИ

ИММУНОСТИМУЛЯТОРИНИНГ ЁШ ҲАЙВОНЛАРНИНГ ҚОНИДАГИ Т ва В ЛИМФОЦИТЛАРИНИНГ НИСБИЙ ТАРКИБИГА ТАЪСИРИ.

Катаева Юлдуз Албертовна

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон
Миллий университети
yulduz.kataeva@gmail.com.

Тўқимали иммуностимуляторининг лимфоцитларнинг ёш қорамолларининг иммун тизимига таъсири тананинг потенциал инфекцияларга қарши ҳимоя механизмларини ишга туширишни кўрсатади ва шу билан иммунитет тизимининг гуморал иммунитетини фаоллаштиради ва гематологик таҳлил усулининг самарадорлигини аниқлайди. Ҳайвонларнинг иммун ҳолатини баҳолайди. Иммунитет тизими танани бегона агентлардан ва генетик бегоналашув белгиларини олиб юрадиган турли моддалардан ҳимоя қилади. Сўнгги йилларда ёш ҳайвонларда иммунитетни ривожлантириш ва шакллантириш учун биологик фаол моддалардан фойдаланишни ўрганишга бағишланган кўплаб кенг шрганилмоқда.

Калит сўзлар: биостимулятор, иммуностимулятор, антитана, антиген, эритроцитлар, лейкоцитлар, фенилгидрозин, сурункали гепатит, тўқима иммуностимулятори, гемоглобин.

RESUME

THE EFFECT OF A TISSUE IMMUNOSTIMULATOR ON THE RELATIVE CONTENT OF T AND B LYMPHOCYTES IN THE BLOOD OF YOUNG ANIMALS.

Kataeva Yulduz Albertovna

Mirzo Ulugbek National University of
Uzbekistan
yulduz.kataeva@gmail.com

The effect of a tissue immunostimulator on the immune system of young cattle of lymphocytes indicating the launch of the body's defense mechanisms against potential infections, thereby confirming the activation of the humoral link of the immune system and revealing the effectiveness of the hematological monitoring method, which will assess the immune status of animals. It is known that the immune system protects the body from foreign agents and various substances that carry signs of genetic alienation. In recent years, a large number of works have appeared devoted to the study of the use of biologically active substances for the development and formation of immunity in young animals.

Keywords: Biostimulator, immunostimulator, antibody, antigen, erythrocytes, leukocytes, phenylhydrosine, chronic hepatitis, tissue immunostimulator, hemoglobin.

**GLYUKOZA SO'RILISHINING AYRIM EKSPERIMENTAL
USULLARDA SOLISHTIRMA TASNIFI
(Adabiyotlar sharhi)**

**Kuchkarova Lyubov Salijanovna,
Olimova Shohsanam Valijon qizi, Murtazayeva Nurshat Paraxatovna,
Mavzutdinxanova Niholaxon Saidmirzaxanovna**

¹*O'zbekiston Milliy Universiteti*
nurshat141297@gmail.com

Kalit so'zlar: *glyukoza tolerantlik testi, izolirlangan ichakdan glyukoza so'rilishi, ontarilgan ichak, glyukoza transportyorlari, immunoferment tahlili*

Ushbu maqolada glyukozaning ingichka ichakdan gemoserkulyatsiyaga o'tishining fiziologik asoslarini tekshirishning usullari hujayra darajasidan organizm darajasigacha tavsiflab berilgan. Tajribalarda mazkur usullarni eksperimentning qoyilgan vazifalarga muvofiq ravishda qo'llash mumkin. Ichakda glyukoza so'rilishni aniqlashda *in vivo*, *in situ*, *ex vivo* va *in vitro* usullari tavsiflab berilgan. Har bir yondashuv tiriklikning turli darajada ingichka ichakdagi epiteliositlarda glyukoza so'rilishining turli aspektlarini o'rganish uchun qollaniladi. Mazkur eksperimental yondashuvlarni amalyotda qo'llash glyukoza so'rilishini fiziologik, va molekulyar mexanizmlarini to'liq tushinishga yordam beradi.

Kirish. Hazm yolidagi so'rilish bu turli nutrientlar (oqsil, uglevod va yog'lar) ning me'da-ichak traktida, asosan ingichka ichakdan, qonga yoki limfaga o'tish jarayoni. Ingichka ichakdagi maxsus tuzilmalar, hujayralar, va transport mexanizmlar (passive/active) nutritiv molekulalarni

ichak bo'shlig'idan gemotsirkulyatsiyaga o'tkazishga moslashgan[1].

Dolzarbliqi. Nutrientlarning so'rilishini o'rganish nafaqat hazm tizimi kasalliklarni etiogenezini oldini olish va tuzatish uchun, balki nutrientlarni o'zlashtirish mexanizmlarni tushunish uchun, turli kasalliklarning dietoterapiyasida, sport ovqatlanishida, funktsional ovqatlanish uchun ratsionlarni tayyorlash uchun zarur.

Uglevodlar ozuqaning asosiy komponentlari bo'lganligi tufayli hazm yo'lida uglevodlar assimilyatsiyasining yetakchi bosqichi bo'lgan so'rilishni o'rganish muhim ahamiyat kasb etadi [2,3]. Shu sababli mazkur maqolada so'rilishni tekshirish usullarni eng asosiy makronutrientlardan bo'lgan glyukoza misolida tahlil qilinadi.

Undan tashqari bugungi kunda keng tarqalgan qandli diabet, gipertaniya va boshqa kasalliklarni oldini olish va davolash uchun glyukoza so'rilishiga ta'sir etuvchi omillarning samarasini bilish uchun monomerlarning ingichka ichakdan gem-

oserkulyatsiyaga o'tish jarayonini o'rganishga ehtiyoj tug'diradi.

Ko'p sonli eksperimentlarda hazm yo'lidagi so'rilish jarayonlarini molekulyar darajasidan organzm darajasigacha har tomonlama o'rganish mumkunligini ko'rsatdi. Mazkur maqolada har bir usulning afzalliklari va kamchiliklari muhokama qilindi. Laboratoriyaning imkoniyatlariga va tadqiqotning maqsadiga asosan izlanuvchilar ko'rib chiqilgan metodlardan eng mos keladigan usulini tanlab olish mumkin.

Adabiyotlar tahlili. Eng dastlab kalamush ichagida glyukoza so'rilishini o'rganib va so'rilish mexanizmlarni ilmiy asosda tushuntirgan olim Robert K.Crane bo'lib, keyinchalik bu nazariya kalamushlardagi tajriba bilan tasdiqlangan[4]. Eksperiment tadqiqotlar uchun eng qulay hayvonlardan biri oq kalamush bo'lganligi tufayli, mazkur maqolada ingichka ichakda so'rilish jarayonlarining tekshiruv usullari ushbu hayvon misolida ko'rib chiqildi. Odatda tadqiqotlarda tana vazni 180-220 gr bo'lgan sog'lom, voyaga yetgan oq zotsiz kalamushlari ishlatiladi. Hayvonlar standart vivariy sharoitida (22-24 °C harorat tabiiy yorug'lik, ozuqa va suvni cheksiz iste'mol qilish rejimida) saqlandi. Ichakda nutrientlarning so'rilishini o'rganish uchun tajribadan oldin kalamushlar 12-16 soat davomida och qoldirildi, suv esa cheklovsiz berilishi kerak.

In vivo (butun hayvon organizmda o'tkazilgan tajriba). In vivo sharoitda glyukoza so'rilishini o'rganish uchun eng qulay usullardan biri uglevod substrati iste'mol qilingandan keyin glyukoza miqdorini qonda aniqlash yani glyukoza tolerantlik testi. Bu standart usul bo'lib, unda glyukoza og'iz orqali beriladi va uning qondagi darajasi nazorat qilinadi. Biroq, natijalarni talqin qilish murakkab bo'li-

shi mumkin, chunki boshqa funktsional tizimlar (oshqozon osti bezi, insulin va metabolizm darajasi) ishtiroki ta'sirida glyukoza ning ingichka ichak bo'shlig'idan qonga o'tishi o'zgaradi[5].

Distillangan suvda yangi tayyorlangan glyukoza eritmasi kalamushlarga peroral yo'l bilan tana vazniga nisbatan 2,0 g/kg dozada yuboriladi. Moddaning oshqozon-ichak tizimiga to'liq tushishini uchun maxsus metall zond ishlatiladi.

Qon namunalari glyukoza yuborilishidan oldin (0 daqiqa) va yuborilgandan so'ng 15, 30, 60, 90 va 120-daqiqalarda dum venasidan yuqorida ko'rsatilgandek, olinadi. Buning uchun kalamush dumining uchi mahalliy narkozadan keyin o'tkir skalpel yoki qaychi bilan qirg'iladi. Chiqqan qon tomchisida glyukoza ning miqdori glyukometr yordamida o'lchanadi.

Peroral glyukoza tolerantlik testi natijalari ichakda glyukoza ning so'rilish tezligi va darajasini bilvosita baholash imkonini beradi. Qon glyukoza darajasining tez ko'tarilishi va yuqori maksimal qiymatga erishishi ichakda monomer so'rilishining faolligini ko'rsatadi[6].

Mazkur usulning afzalligi fiziologik jihatdan yaqinligidir. Bunda glyukoza ichakdan so'rilishiga jigar va preferik to'qimalarga utilitatsiyasi shuningdek gormonal boshqaruvini (insulin/glukagon) faolyati ham ta'sir etadi. Usul oddiy va arzon: maxsus jarrohlik uskunasiz, ko'p hayvonda parallel bajarilishi mumkin.

Ushbu uslubning kamchiliklari. Past spetsifikligi: (peroral tolerantlik testi natijasi faqat ichak so'rilishiga emas, balki insulin sekretsiyasi, garmonning sintezi insulin sezgirligi, jigar tomonidan glyukoza ni ishlab chiqarishiga bog'liq) va undan tashqari bu usulda transporterlar (SGLT1/GLUT2) faolligini bevosita o'lchamaydi;

Mazkur mexanizmni ko'rsatish uchun *in situ/ex vivo* yoki *in vitro* eksperimental yondashuvlar talab etiladi.

In situ (bevosita hayvon organizm-da kuzatish). Bu usulda ishlatilgan hayvonning ingichka ichagidan ajratilgan segmentiga organizmdan ajratilmagan holda glyukoza eritmi yuborilib, ichak segmenti orqali monomerning eritmasi perfuziya qilinadi [7].

Hayvon ketamin (80 mg/kg) + ksilazin (10 mg/kg) yoki natriy tiopental (40 mg/kg) bilan narkozalanadi. Hayvon uxlagandan keyin qorni yuqoriga chalqancha qaratilib yotqiziladi. Qorin sohasi dezinfeksiya qilingandan keyin o'rta chizig'i bo'yicha laparotomiya qilinadi.

Keyin uzunligi 10-15 sm bo'lgan och yoki yonbosh ichak segmenti ehtiyotkorlik bilan ligatura yordamida ajratib olinadi. Ichak segmentning proksimal va distal uchlariga polietilen kateterlar o'rnatiladi. Kaligatura bilan mahkamlanadi, natijada ichakka eritmalarni kiritish va chiqarib olish mumkin.

Ichak ichidagi qoldiqlar shprints bilan 5

ml hajmdagi Krebs–Ringer eritmasi (NaCl -118 mmol/l, KCl -4,7 mmol/l, CaCl₂ -2,5 mmol/l, NaHCO₃ -25 mmol/l, MgSO₄ -1,2 mmol/l, KH₂PO₄ -1,2 mmol/l) bilan yuviladi. Keyin esa ichakka kerakli kontsentratsiyasida glyukoza eritmasi yuboriladi.

Ichakdan eritmalar oqimini o'tkazish uchun perfuziya apparati (peristaltik nasos) izolirlangan ichak segmentining proksimal katetrga ulanadi. Eritmaning oqim tezligi 0,2–0,5 ml/min, harorati esa 37-38°C bo'lishi kerak. Ichak segmentiga glyukoza eritmasi yuboriladi, eritma ichak segmentidan o'tib steril probirkalarda yig'iladi. Perfuziya davomiyligi 10 minutdan 60 minutgacha bo'lishi mumkin. Glyukozani aniqlash uchun har 10 daqiqada ichakdan chiqadigan perfuzat yangi probirkaga yig'iladi. Glyukozaning miqdorini spektrofotometrda yoki biokimyoviy analizatorida aniqlash mumkin. Natija µmol/g/min da ifodalanadi.

Tajriba oxirida ichak segmentining nam vazni aniqlanadi. So'rilgan glyukozaning miqdori quyidagi formula bilan aniqlanadi:

$$\text{So'rilgan glyukozaning miqdori} = \frac{C_{\text{kiruvchi}} - C_{\text{chiquvchi}}}{\text{ichak vazni} \times \text{vaqt}}$$

C-glyukozaning konstantasi

Mazkur usulning afzalliklari tabiiy fiziologik sharoit saqlanishi, ichak qon bilan ta'minlangan va innervatsiya saqlangan, metabolik jihatdan faol holatda bo'lishi; enterotsitlar, shilliq qavat, transporterlar (SGLT1, GLUT2, va boshqalar) tabiiy holatda ishlashi va so'rilishni aniq baholash imkoniyati mavjudligini. Moddaning real so'rilish tezligi va kinetikasi orqali passiv va aktiv transport jarayonlarini farqlash mumkin[7].

Undan tashqari glyukoza transportida pH, perfuziya tezligi, ion tarkibi, glyukoza

konsentratsiyalarining ahamiyatini baholash mumkin. Transporter stimulyatorlari yoki ingibitorlari qo'llanib SGLT1, GLUT2, Na⁺-bog'liq mexanizmlar, ATP-ga bog'liq jarayonlar o'rganish va bir nechta ko'rsatkichlarni shuningdek ichakning ma'lum segmentlari (och ichak, yonbosh ichak)da alohida transport jarayonlarining o'ziga xosligini o'rganish mumkin.

So'rilish bilan bog'liq bo'lgan eksperimentlarni *ex vivo* usulida ham o'tqazish mumkin. Bularga izolyatsiyalangan ichak perfuziyasi va ontarilgan ichak xaltasida

glyukozaaning soʻrilish usullarini kiritish mumkin.

Izolyatsiyalangan ichak perfuziyasi uchun ajratilgan ichak halqasining boʻshligʻi ichidan glyukozaaning vaqt oʻtishi bilan kamayishi asosida oʻlchanadi, bu orqali esa soʻrilish tezligini aniqlanadi [8].

Narkozlangan kalamushlarda qorin boʻshligʻi ochilib, ingichka ichak ehtiyotkorlik bilan tashqariga chiqariladi. Glyukoza soʻrilishi tekshirish uchun uzunligi 10 sm atrofida boʻlgan izolirlangan ichak segmenti olinadi. Ichak ichidagi qoldiq moddalar sovutilgan Krebs–Ringer eritmasi bilan yuviladi. Ajratib olingan ichak segmenti usha vaqttayoq Krebs–Ringer eritmasi solingan hammomiga joylashtiriladi. Eritma 37 °C haroratda saqlandi va doimiy ravishda 95% O₂ va 5% CO₂ gazlar aralashmasi bilan toʻyintiriladi. Ushbu sharoit ichak toʻqimasining hayotiy faoliyatini saqlab turish uchun xizmat qiladi. Ichak segmentining boʻshligʻida maʼlum konsentratsiyadagi glyukoza eritmasi yuboriladi, tashqi (seroz) muhitda esa glyukoza minimal miqdorda saqlandi. Tajriba 30–60 daqiqa davom ettiriladi. Ushbu vaqt davomida glyukozaaning ichak devori orqali soʻrilishi amalga oshadi.

Tajriba boshlanishida ichak boʻshligʻi va seroz tomonidagi eritmadan namunalardan olinadi. Tajriba oxirida seroz tomondagi eritma yigʻib olinadi. Olingan namunalardan glyukoza miqdori hisohlab chiqariladi.

Ex vivo (ontarilgan ichak xaltachasi modelida glyukoza soʻrilishini baholash). Ushbu metod ichak epiyteliysi orqali moddalarning soʻrilish mexanizmini togʻridan togʻri baholashga imkon beriladi. Bu usulda ichak devori biologik membrana sifatida xizmat qiladi va glyukoza faol transporti (SGLT1), passiv diffuziya, bazolateral membranalar orqali chiqaril-

ishi aniq ajratilib oʻrganiladi [9].

Kalamushlar yengil anesteziya ostida dekapitatsiya qilinadi. Qorin boʻshligʻi ochilib, ingichka ichakning och ichak segmenti ajratib olinadi. Ichak sovuq Krebs–Ringer eritmasi bilan yuviladi. Mezenterial yogʻ va qon tomirlar ehtiyotkorlik bilan olib tashlandi.

Ichak segmentlari 5–6 sm uzunlikda kesiladi va shisha tayoqcha yordamida ehtiyotkorlik bilan ontariladi, yaʼni uning shilliq qavati tashqi tomonga chiqariladi. Ontarilgan ichak segmentining bir uchi ip bilan bogʻlanadi. Ichak segmentining ichki qismiga (seroz tomonga) 1 ml Krebs Ringer eritmasi yuborilib, ikkinchi uchi ham bogʻlandi. Shu tariqa yopiq ichak xaltachasi hosil boʻladi. Hosil boʻlgan ichak xaltachalari 50 ml hajmdagi Krebs-Ringer eritmasi ichiga joylashtiriladi. Eritma tarkibiga 10 mM glyukoza eritmasi qoʻshiladi. Inkubatsiya 37°C haroratda, 95% O₂ va 5% CO₂ gaz aralashmasi ostida 30–60 daqiqa davomida qoldiriladi.

Ichak xaltachasi ichidagi suyuqlik inkubatsiya tugagandan soʻng yigʻib olinib, glyukoza konsentratsiyasi glyukoza-oksidaza usuli yordamida aniqlandi. Glyukozaaning soʻrilish miqdori quyidagicha hisoblandi:

$$Q = C_{in} - C_{out}$$

bu yerda:

- C(in)– ichak ichidagi glyukoza konsentratsiyasi,
- C(out) – inkubatsiya muhitidagi glyukoza konsentratsiyasi.

Natija ichak toʻqimasining 1 g massasi yoki 1 sm² yuzasiga nisbatan ifodalandi[10].

Ex vivo sharoitida glyukoza soʻrilish oʻrganish usulining afzalliklari toʻgʻridan-toʻgʻri mukozadan seroz tomonga oʻtgan glyukoza bevosita aniqlaydi; bir hayvondan bir nechta segment olin-

ib, ichki nazorat/solishtirishni kuchaytirish mumkinligi; usulning kamchiligi esa qon aylanishi va innervatsiya yo'qligi va toqimaning yashovchanligi vaqt o'tishi bilan pasayishi; baryer nazorati cheklanganligi, agar epitelositlar o'rtasida bog'lamlar uzilsa glyukoza SGLT1/GLUT2 orqali emas, umumiy o'tkazuvchanlik hisobiga ham ko'payib ketishi mumkin.

In vitro usulida glyukoza transportyorlarini miqdoriy aniqlanishi

Glyukoza transportini aniqlash *in vitro* usuli bevosita immunoferment analiz yordamida GLUT 1 (glyukoza transportyor tip 1) va GLUT2 (glyukoza transportyor tip 2) oqsilining miqdoriy aniqlashdan iborat [11].

GLUT1 va GLUT2 glyukoza hujayra membranasi transportini ta'minlovchi asosiy transportyor oqsillar bo'lib, ushbu oqsillarning ekspressiya darajasi va miqdori glyukoza almashinuvi intensivligini ta'minlovchi muhim ko'rsatkichlardan biridir. GLUT1 va GLUT2 konsentratsiyasining oshishi glyukoza hujayraga kirish jarayoni faolligini, ularning kamayishi esa glyukoza tashilish jarayonining susayganligini ko'rsatadi. Shu bois, GLUT1 va GLUT2 ni immunoferment tahlil usulida aniqlash ichakda glyukoza so'rilish mexanizmlarini aniqroq o'rganish, metabolik buzilishlar, jumladan qandli diabet sharoitida transport jarayonlarining holatini baholash hamda turli farmakologik va fitopreparatlarning ta'sir mexanizmlarini aniqlashda muhim ahamiyatga ega [12].

Namuna tayyorlash uchun narkozlangan kalamushlarda qorin bo'shlig'i ochilib, ingichka ichak ajratilib yog' to'qimasidan tozalanadi. Sovuq shisha plastinka idish sathidan ichakning shilliq qavati ajratiladi.

Keyin 100 mg shilliq qavatiga 1 ml sovuq lizis buferi (fosfat buferli fiziologik eritma + proteaza ingibitor kokteyli) qo'shilgan holda gomogenizator yordamida maydalanadi. Olingan gomogenatlar 4°C da 12 000 aylanish/daqqa tezlikda 15 daqiqa sentrifugalanadi. Supernatantlar (sentrifugalashdan keyin probirkaning yuqori qismida qoladigan tiniq suyuqlik) ajratilib, tahlilgacha -80°C darajada saqlanadi. Umumiy oqsil konsentratsiyasi aniqlanadi va barcha namunalar bir xil konsentratsiyaga keltiriladi.

ELISA tahlili. 1970-yillarda Engvall va Piter Perlmann tomonida fermentga bog'langan immunosorbent tahlil – ELISA ni ishlab chiqdilar. Bu usul antigen va antitanalarni aniqlash uchun fermentativ reaksiya orqali o'lchanadigan usullardan biri. Radioaktiv moddalarni ishlatadigan tahlillar o'rniga xavfsiz, tez va sezgir usul sifatida qabul qilindi. GLUT1 va GLUT2 miqdorini aniqlash uchun kommersial sandwich-ELISA test-kitlardan foydalaniladi. Ushbu usulda maxsus mikroplanshet uyachalariga 100 µl standart eritmalar va 100 ml tahlil namunalari qo'shiladi va 37°C da 60 daqiqa inkubatsiya qilinadi. Inkubatsiyadan so'ng uyachalar 3-5 marta yuvish buferi bilan yuviladi, so'ng har bir uyachaga biotinlangan anti-GLUT1 yoki anti-GLUT2 antitanalar qo'shib, 37°C da 30 daqiqa inkubatsiya qilinadi. Yuvishdan keyin streptavidin-HRP(xren peroksidaza ferment) kon'yugati qo'shiladi va 30 daqiqa inkubatsiya qilinadi. Keyingi yuvishdan so'ng TMB (tetrametinbenzidin) substrati qo'shib, qorong'ida 10–15 daqiqa saqlanadi. Reaksiya stop-eritma (2N H₂SO₄) qo'shish bilan to'xtatiladi.

Optik zichlik mikroplanshet riederida immunoferment analizatorida 450 nm to'lqin uzunligida tekshiriladi [13].

GLUT1 va GLUT2 konsentratsiyalari

standart asosida hisoblanadi va natijalar pg/ml yoki ng/ml ko'rishida ifodalanadi.

Mazkur usulning afzalliklari yuqori sezgirlik (past konsentratsiyadagi GLUT2 oqsilini aniqlash); yuqori spetsifiklik - ikki xil antitana foydalanishi tufayli noto'g'ri musbat natijalar kamayishi; miqdoriy tahlil -oqsil darajasi aniq sonli qiymatlar-da baholanishi; qayta takrorlanuvchanlik -standartlashtirilgan to'plamlar natijalarni solishtirish imkonining bo'lishi va klinik va eksperimental tadqiqotlar uchun mos katta hajmdagi namunalarni qisqa vaqt ichida tahlil qilish mumkinligidan iborat.

Usulning kamchiligi nisbatan qimmat; faqat oqsil miqdorini aniqlab, GLUT2 funksional faolligi haqida ma'lumot bermasligi; preanalitik omillarga sezgirligi (namuna saqlash, muzlatish-eritish jarayonlari natijaga ta'sir qilishi mumkin); laboratoriya sharoitiga bog'liqligi (inkubatsiya va yuvish bosqichlaridagi xatolar natijani buzadi) va antitana sifatiga bog'liqlik (antitananing spetsifikligi past bo'lsa, ishonchlilik kamayadi).

Xulosa. Ingichka ichakda glyukoza so'rilishini o'rganishda *in vivo*, *in situ*, *ex vivo* va *in vitro* metodlar bir-birini to'ldiruvchi metodlar bo'lib, xar bir metodning afzalligi va kamchiligi mavjud.

In vitro modellar biologik jarayonlarning asosiy molekulyar mexanizmlarini aniqlashga xizmat qiladi. *Ex vivo* tadqiqotlar ushbu mexanizmlarning to'qima darajasida namoyon bo'lishini tasdiqlaydi. *In vivo* tajribalar esa olingan natijalarning butun organizm darajasidagi ahamiyatini baholash imkonini beradi. *In situ* metodlar esa strukturaviy va lokalizatsion o'zgarishlarni aniqlanadi, har bir metod alohida qo'llanganda ma'lum darajada cheklovlar-ga ega bo'lsa-da, ularni ketma-ket va kompleks qo'llash tadqiqotning ilmiy asoslarini kuchaytiradi

Shuning uchun ilmiy tadqiqotlarda bu metodlarni birgalikda qo'llash ingichka ichagidan glyukoza so'rilish mexanizmini to'liq va ishonchli baholash imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Kuchkarova, L. S. Ovqatlanish va metabolizm: darslik / L. S. Kuchkarova, Sh. Q. Qurbonov, I. I. Karimova, N. A. Ergashev. – Toshkent : Universitet, 2022. – 288 b.
2. Груздков, А. А. Косвенная оценка уровня всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс / А. А. Груздков, Л. В. Громова, Ю. В. Дмитриева, А. С. Алексеева // Векторы благополучия: экономика и социум. – 2015. – Спецвыпуск. – С. 395–403.
3. Медведева, Г. А. Физиология пищеварения: учебно-методическое пособие / Г. А. Медведева. – Гомель: ГомГМУ, 2017. – 48 с.
4. Crane, R. K. Symposium on Membrane Transport and Metabolism / R. K. Crane. – [S. l.], 1960.
5. Gruzdkov, A. A. Glucose absorption in the rat small intestine *in vivo* after various levels of local substrate load / A. A. Gruzdkov, L. V. Gromova. – [S. l. : s. n.], 2015.
6. Chen, L. Regulation of intestinal glucose absorption by ion channels and transporters / L. Chen [et al.] // *Nutrients*. – 2016. ; Edwards, L. Oral glucose tolerance testing / L. Edwards // *Australian Family Physician*. – 2012. – Vol. 41, № 10. – P. 747–748.
7. Bæch-Laursen, C. Quantifying intestinal glucose absorption using isolated vascularly perfused rat small intestine / C. Bæch-Laursen [et al.] // *Bio-Protocol*. – 2025. – Vol. 15, № 22. – Art. e5514. – DOI: 10.21769/BioProtoc.5514.
8. Drozdowski, L. A. Intestinal glucose transporters / L. A. Drozdowski, A. B. R. Thomson // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – № 11. – P. 1657–1670.
9. Kellett, G. L. The facilitated component of intestinal glucose absorption / G. L. Kellett [et al.] // *Biochemical Journal*. – 2001. – Vol. 350, № 1. – P. 155–162.
10. Wiseman, G. The site of active ab-

sorption of glucose in the small intestine of the rat / G. Wiseman. – [S. l.], 1964.

11. Siebeneicher, H. Identification and optimization of the first highly selective GLUT1 inhibitor BAY-876 / H. Siebeneicher, A. Cleve, H. Rehwinkel [et al.] // ChemMed-Chem. – 2016. – № 11. – P. 2261–2271.

12. Thorens, B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis / B. Thorens // Diabetologia. – 2015. – № 58. – P. 221–232.

13. Engvall, E. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G / E. Engvall, P. Perlmann. – [S. l.], 1970.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SOME EXPERIMENTAL METHODS OF GLUCOSE (Literature Review)

**Kuchkarova Lyubov Salizhanovna,
Olimova Shokhsanam Valijonkizi,
Murtazaeva Nurshat Parakhatovna,
Mavzutdinxanova Niholaxon
Saidmirzaxanovna**

¹National University of Uzbekistan
nurshat141297@gmail.com

Keywords: *oral glucose tolerance test, isolated intestinal absorption, ascending intestine, glucose transporters, enzyme-linked immunosorbent assay*

This article presents methods for studying the physiological basis of glucose transport from the small intestine into the bloodstream at the cellular and organismal levels. These methods can be used experimentally according to the experimental objectives. In vivo, in situ, ex vivo, and in vitro methods for determining intestinal glucose absorption are presented. Each approach is used to study different aspects of glucose absorption in small intestinal epithelial cells at different stages of viability. The use of these experimental approaches will help to fully understand the physiological and molecular mechanisms of glucose absorption.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АБСОРБЦИИ ГЛЮКОЗЫ НЕКОТОРЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ (Обзор литературы)

**Кучкарова Любовь Салижановна,
Олимова Шохсанам Валижонкизи,
Муртазеева Нуршат Парахатовна,
Мавзутдинханова Нихолахон
Саидмирзахановна**

¹Национальный университет Узбекистана
nurshat141297@gmail.com

Ключевые слова: *пероральный тест на толерантность к глюкозе, абсорбция из изолированного кишечника, восходящий кишечник, транспортеры глюкозы, иммуноферментный анализ*

В данной статье представлены методы исследования физиологической основы транспорта глюкозы из тонкого кишечника в гемодиализацию на клеточном и организменном уровнях. Эти методы могут быть использованы в экспериментах в соответствии с задачами эксперимента. Представлены методы in vivo, in situ, ex vivo и in vitro для определения абсорбции глюкозы в кишечнике. Каждый подход используется для изучения различных аспектов абсорбции глюкозы в эпителиальных клетках тонкого кишечника на разных стадиях жизнеспособности. Использование этих экспериментальных подходов поможет в полной мере понять физиологические и молекулярные механизмы всасывания глюкозы.

УДК 615.33:615.014.2:615.9

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЛЁНОЧНОПОКРЫТЫХ ТАБЛЕТОК «КЛАРИН»

Максудова Фируза Хуршидовна, Нусратова Нозима Нарзуллоевна,
Султонова Раъно Раҳимовна

Ташкентский фармацевтический институт
nozima9292@gmail.com

Ключевые слова: кларитромицин, антибиотик, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, острая токсичность.

Проведены исследования по оценке острой токсичности таблеток, покрытых плёночной оболочкой и содержащих кларитромицин в качестве действующего вещества. Результаты показали, что согласно принятой классификации токсичности данный препарат относится к категории малотоксичных.

Установлено, что препарат «Кларин» (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг и 500 мг, производство ИП ООО «NOVUGEN PHARMA», Узбекистан) в сравнении с препаратом-аналогом «Кларицид» (таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 250 мг и 500 мг, производство «Abbott Laboratories Ltd», Пакистан) демонстрирует биологическую эквивалентность по показателю специфического действия.

Введение: Одним из приоритетных направлений современной антимикробной терапии является оптимизация и рациональное использование антибиотиков макролидного ряда. Кларитромицин полусинтетический 14-членный макролид второго поколения, производное эритромицина занимает ведущие позиции среди

препаратов данной группы благодаря улучшенным фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам [1,2].

Кларитромицин широко используется в клинической практике с начала 1990-х годов для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации. Он проявляет активность в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая грамположительные бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus spp.*), атипичные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), а также *Helicobacter pylori*, отдельные анаэробы и нетуберкулёзные микобактерии [2,3].

Помимо антибактериального эффекта, препарат обладает выраженными противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что обуславливает его высокую эффективность при лечении респираторных инфекций [3].

В настоящее время инфекции дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи

и мягких тканей, а также язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori*, остаются одними из наиболее распространенных причин обращения за медицинской помощью во всем мире. Несмотря на успехи антибиотикотерапии, растущая антибиотикорезистентность (особенно к макролидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Helicobacter pylori*) представляет серьезную глобальную проблему [3].

По данным ВОЗ и международных исследований, уровень резистентности к кларитромицину существенно различается в зависимости от региона и имеет тенденцию к росту, что обуславливает необходимость обоснованного назначения препарата и обязательного микробиологического контроля чувствительности возбудителей [3,5].

По сравнению с эритромицином кларитромицин обладает более высокой кислотоустойчивостью, лучшей биодоступностью и переносимостью, а также образует активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, усиливающий его антибактериальное действие. Эти свойства позволяют применять препарат два раза в сутки и эффективно использовать его как в амбулаторной, так и в стационарной практике [1,3].

Учитывая вышеизложенное, в Ташкентском фармацевтическом институте совместно с производственным предприятием ИП ООО «Novugen Pharma» проводятся исследования по разработке плёночнопокрытых таблеток кларитромицина в дозировках 250 мг и 500 мг.

Целью настоящего исследования являлось изучение острой токсичности и антимикробного действия разработанных таблеток.

Материалы и методы. В начальной серии экспериментов проведено изучение острой токсичности разработанных таблеток в дозах 250 мг и 500 мг. Исследование выполняли на 24 белых мышах обоего пола массой 19-21 г. В качестве сравниваемых препаратов использовали «Кларин» (таблетки 250 мг) производства ИП ООО «Novugen Pharma» (Узбекистан) и «Кларид» (таблетки 250 мг) производства «Abbott Laboratories Ltd» (Пакистан). Препараты вводили однократно внутривентрикулярно в дозах 2400 мг/кг (0,30 мл) и 4000 мг/кг (0,5 мл) [4].

При изучении препаратов максимальная вводимая доза ограничена 4000 мг/кг. Животные находились под непрерывным наблюдением в течение первого часа, затем под ежечасным контролем в первые сутки эксперимента и далее один раз в сутки в течение последующих 13 дней.

В качестве показателей функционального состояния учитывали общее состояние животных и их поведение, характер и интенсивность двигательной активности, наличие судорог, координацию движений, реакцию на внешние раздражители, тонус скелетной мускулатуры, частоту и глубину дыхания, окраску слизистых оболочек и размер зрачков, аппетит, массу тела, а также количество и консистенцию фекалий [6].

При изучении препаратов максимальная вводимая доза ограничена 4000 мг/кг. Животные находились под непрерывным наблюдением в течение первого часа, затем под ежечасным контролем в первые сутки эксперимента и далее один раз в сутки в течение последующих 13 дней.

В качестве показателей функцио-

нального состояния учитывали общее состояние животных и их поведение, характер и интенсивность двигательной активности, наличие судорог, координацию движений, реакцию на внешние раздражители, тонус скелетной мускулатуры, частоту и глубину дыхания, окраску слизистых оболочек и размер зрачков, аппетит, массу тела, а также количество и консистенцию фекалий [7].

В ходе эксперимента осуществляли контроль за клиническим состоянием животных, включая оценку наличия или отсутствия признаков интоксикации, времени их проявления, а также регистрацию возможной гибели мышшей. Все подопытные животные содержались в стандартных условиях, получали общий рацион и имели свободный доступ к воде и корму. [8].

После завершения эксперимента определяли среднесмертельную дозу (LD_{50}). В сравнительном исследовании препараты «Кларин» (таблетки 500 мг) производства ИП ООО «Novugen Pharma» (Узбекистан) и «Кларид» (таблетки 500 мг) производства «Abbott Laboratories Ltd» (Пакистан) вводили мышам однократно внутривентрикулярно в дозах 3000 мг/кг и 5000 мг/кг, что соответствовало объёму 0,3-0,5 мл.

При проведении исследования максимальная вводимая доза ограничена 5000 мг/кг. Животные находились под непрерывным наблюдением в течение первого часа, затем под ежечасным контролем в первые сутки эксперимента и далее один раз в сутки в течение последующих 13 дней.

В качестве критериев функционального состояния животных оценивали общее состояние и поведенческие

реакции мышшей, интенсивность и характер их двигательной активности, наличие судорог, координацию движений, ответ на внешние раздражители и тонус скелетной мускулатуры, а также частоту и глубину дыхания, окраску слизистых оболочек и размер зрачков, аппетит, массу тела, количество и консистенцию фекалий.

В ходе эксперимента проводят мониторинг клинического состояния животных, включая наличие или отсутствие признаков интоксикации, время их возникновения и случаи гибели мышшей. Все подопытные животные содержатся в стандартных условиях, получают общий рацион и имеют свободный доступ к воде и пище. По завершении исследования рассчитывают среднесмертельную дозу (LD_{50}).

Результаты и обсуждение. При исследовании острой токсичности препарата «Кларин» в дозе 250 мг были получены следующие результаты:

1-я группа (доза 2400 мг/кг): после введения препарата в течение первых суток мышши сохраняли активность, отклонений в поведении и функциональном состоянии не отмечалось. Состояние шерстного покрова и кожных покровов оставалось без изменений, отказа от корма и воды не наблюдалось, летальных исходов не зафиксировано.

На вторые сутки и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях животных также не выявлено. Потребление корма и воды соответствовало норме, признаков задержки роста и развития не отмечено. В течение 13 дней наблюдения гибели животных не зарегистрировано.

2-я группа (доза 4000 мг/кг): после введения препарата в течение первых

суток мыши оставались активными, видимых изменений в поведении и функциональном состоянии не отмечалось. Результаты эксперимента показали, что после однократного внутрижелудочного введения препарата в дозе 4000 мг/кг каких-либо отклонений в состоянии животных не выявлено.

Координация движений и тонус скелетной мускулатуры сохранялись в пределах нормы, судороги отсутствовали. Реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители были выраженными. Состояние шерстного и кожного покрова оставалось без изменений, аппетит был сохранён, потребление воды не увеличивалось, количество и консистенция фекалий соответствовали норме.

Гибели животных в течение 13 дней наблюдения не зарегистрировано (таблица 1).

На вторые сутки и на протяжении всего 13-дневного периода наблюдения у мышей не отмечалось изменений в поведении и физиологических показателях. Животные активно потребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители сохранялись в пределах нормы. Состояние шерстного и кожного покрова оставалось удовлетворительным, процессы мочеиспускания и дефекации протекали без отклонений. Показатели массы тела и роста соответствовали норме, признаков отставания в развитии не выявлено. Летальных исходов не зарегистрировано [5].

Таблица 1

Определение острой токсичности (LD₅₀) препарата «Кларин» в дозе 250мг

№	«Кларин», ИП ООО «NOVUGEN PHARMA» (Узбекистан)					Кларицид» таблетки производства: «Abbot Laboratories Ltd» (Пакистан)					
	Гр.	Масса	Доза		Пути введения	Рез-тат	Масса	Доза		Пути введения	Рез-тат
			мг/кг	мл				мг/кг	мл		
1	21	2400	в/ж	нет	20	2400	в/ж	нет	0,30	нет	
2	19				0,29				21		0,31
3	20				0,30				19		0,29
4	19				0,29				21		0,31
5	21				0,31				20		0,30
6	20				0,30				19		0,29
1	20	4000	в/ж	нет	20	4000	в/ж	нет	0,50	нет	
2	20				0,5				19		0,48
3	19				0,48				20		0,50
4	20				0,50				19		0,48
5	19				0,48				20		0,50
6	19				0,48				20		0,50
LD50		>4000 мг/кг									

В дальнейшем за животными всех групп проводили динамическое наблюдение: в первый день эксперимента ежедневно в лабораторных условиях. В качестве основных показателей функционального состояния оценивали выживаемость, общее состояние, наличие судорог и случаи гибели.

Начиная со второго дня, наблюдения осуществляли ежедневно в течение двух недель в условиях вивария. При этом регистрировали общее состояние и двигательную активность животных, особенности поведения, реакции на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхания, ритм сердечных сокращений, состояние шерстного и кожного покрова, положение хвоста, количество и консистенцию фекалий, частоту мочеиспускания, а также динамику массы тела и другие показатели.

Все подопытные животные содержались в идентичных условиях и получали стандартный рацион с неограниченным доступом к воде и пище. [3,4].

Проведённые исследования показали, что после однократного внутриве-

лудочного введения препаратов «Кларин» (таблетки 500 мг, производство ИП ООО «Novugen Pharma», Узбекистан) и «Кларицид» (таблетки 500 мг, производство «Abbott Laboratories Ltd», Пакистан) в дозах 3000 мг/кг и 5000 мг/кг видимых изменений в поведении и функциональном состоянии животных не отмечалось.

Все мыши оставались активными, адекватно реагировали на внешние раздражители, потребление корма и воды соответствовало норме. Патологических изменений шерстного и кожного покрова не выявлено, признаки интоксикации отсутствовали. Количество и консистенция фекальных масс оставались без изменений. В течение всего периода наблюдения гибели животных не зарегистрировано.

Следует отметить, что введение доз выше 5000 мг/кг не представляется возможным. Таким образом, среднесмертельная доза (LD_{50}) исследуемых препаратов превышает 5000 мг/кг. Результаты исследования острой токсичности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Определение острой токсичности (LD_{50}) препарата «Кларин» в дозе 500мг

№	«Кларин», ИП ООО «NOVUGEN PHARMA» (Узбекистан)					Кларицид» таблетки производства: «Abbot Laboratories Ltd» (Пакистан)				
	Гр.	Масса	Доза		Пути введения	Рез-тат	Масса	Доза		Пути введения
мг/кг			мл	мг/кг				мл		
1	21	3000	0,31	в/ж	нет	19	3000	0,30	в/ж	нет
2	19		0,29			21		0,31		
3	20		0,30			20		0,29		
4	20		0,30			21		0,31		
5	19		0,29			20		0,30		
6	21		0,31			20		0,29		

1	20	5000	0,50	в/ж	нет	19	5000	0,48	в/ж	нет
2	19		0,48			20		0,50		
3	19		0,48			19		0,48		
4	20		0,50			20		0,50		
5	19		0,48			20		0,50		
6	20		0,50			19		0,48		
LD50		>5000 мг/кг								

Выводы. Таким образом, полученные результаты показывают, что препараты «Кларин» (таблетки 250 мг и 500 мг, производство ИП ООО «Novugen Pharma», Узбекистан) при сравнении с препаратом-аналогом «Кларицид» (таблетки 250 мг и 500 мг, производство «Abbott Laboratories Ltd», Пакистан) демонстрируют биоэквивалентность по показателю острой токсичности.

Список литературы

1. Суханов. М.К., Сябро М.М. Разработка приложения для индивидуального дозирования антибиотиков// *Universum: Технические науки*. - 2024.- 9(4).- С.38-41.

2. Jernberg, C., Lofmark, S., Edlund, C. et al. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 1, 56-66 (2007). <https://doi.org/10.1038/ismej.2007.3>

3. Карпов И.А, Качанко Е.Ф. Кларитромицин: возможности клинического использования // *Медицинские новости*. - 2012. - №. 1. - С. 68-72.

4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90.

5. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва. - 2007. - С. 284.

6. Lim S. S., Vos T., Flaxman A. D., et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. - 2013.- 80. - P.2224-2260.

7. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва. 2008. - С.27-30.

8. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ. /В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАН[№]-I, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное// «Издательство «Медицина». -2005.- С.41-54.

РЕЗЮМЕ

ЮПҚА ПАРДА БИЛАН ҚОПЛАНГАН
«КЛАРИН» ТАБЛЕТКАЛАРИНИНГ
ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Максудова Фируза Хуршидовна,
Нусратова Нозима Нарзуллоевна,
Султонова Раъно Раҳимовна

Ташкент фармацевтика институти
nozima9292@gmail.com

Калит сўзлар: кларитромицин, антибиотик, таблеткалар, қобиқли таблеткалар, ўткир заҳарлик.

Фаол моддалар сифатида кларитромицинни ўз ичига олган қолип билан қопланган таблеткаларнинг ўткир заҳарлилигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, касалликларнинг ўткир заҳарлилигини таснифига кўра, ушбу препарат Ўзбекистондаги МЧЖ «NOVUGEN PHARMA» томонидан ишлаб чиқарилган «Кларин» 250мг, 500мг дозалардаги, паст токсик препарат бўлиб, аналог дори препарат Покистон томонидан ишлаб чиқарилган Кларидид «Abbot Laboratories Ltd» қолип билан қопланган 250мг, 500мг дозалардаги таблеткалар билан таққослаганда токсик эмаслиги ва бир бирига биологик эквивалентлиги исботланди.

SUMMARY

STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF
FILM-COATED TABLETS "KLARIN"

Maksudova Firuza Khurshidovna,
Nusratova Nozima Narzulloevna,
Sultonova Rano Rakhimovna

Tashkent Pharmaceutical Institute
nozima9292@gmail.com

Key words: clarithromycin, antibiotic, film-coated tablets, acute toxicity.

Studies were conducted to assess the acute toxicity of film-coated tablets containing clarithromycin as the active ingredient. The results showed that, according to the accepted toxicity classification, this preparation is classified as low-toxic.

It has been ascertained that the preparation "Clarín" (film-coated tablets, 250 mg and 500 mg, manufactured by NOVUGEN PHARMA LLC, Uzbekistan) in comparison with the analogue preparation "Claricide" (film-coated tablets, 250 mg and 500 mg, manufactured by Abbott Laboratories Ltd, Pakistan) demonstrates biological equivalence in terms of specific action.

УДК: 616.216-002.2-089:616.155.3:616.155.2

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИСТЕМНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТАХ

Махкамова Нигора Эргашевна, Усманова Нилуфар Абдусаид кизи

Ташкентский государственный медицинский университет

dr.zaynutdinov@gmail.com

Ключевые слова: хронический риносинусит, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, рецидив, полипозный риносинусит, сахарный диабет, воспалительные маркеры, прогнозирование.

Хронический риносинусит характеризуется высокой частотой послеоперационных рецидивов, что определяет необходимость поиска доступных прогностических маркеров. Цель исследования – оценить значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) в прогнозировании риска рецидива хронического риносинусита. Проведено ретроспективное исследование с анализом показателей общего анализа крови и расчётом НЛИ и ТЛИ у пациентов с хроническим риносинуситом. Установлено, что высокие значения НЛИ и ТЛИ ассоциировались с большей частотой рецидивов: при высоком НЛИ – 27,8%, при высоком ТЛИ – 41,7%. Повышенные индексы также чаще сочетались с полипозной формой заболевания и сахарным диабетом. Полученные данные позволяют рассматривать НЛИ и ТЛИ как доступные биомаркеры для оценки риска неблагоприятного течения и послеоперационного рецидива хронического риносинусита.

Актуальность. Хронический рино-

синусит представляет собой хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и является одним из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Клинические проявления хронического риносинусита включают заложенность носа, выделение слизисто-гнойного секрета, чувство давления и боли в области лица, а также снижение обоняния. Кроме того, заболевание может вызывать нарушения сна и психоэмоциональные расстройства. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, распространённость хронического риносинусита среди взрослого населения Европы, США и Средней Азии превышает 12% и продолжает неуклонно расти. Хронический риносинусит не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но и создаёт существенную медицинскую и экономическую нагрузку на общество, в связи с чем рассматривается как одно из приоритетных воспалительных заболеваний, требующих активной профилактики и лечения.

В настоящее время лечение включает медикаментозную терапию и хирургические методы. Одним из наиболее широко применяемых хирургических вмешательств является функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (functional endoscopic sinus surgery, FESS), эффективность которой подтверждена многочисленными отечественными и зарубежными исследованиями. ФЭСХ позволяет удалить полипы и воспалённые ткани, улучшить вентиляцию околоносовых пазух, снизить антигенную нагрузку, что способствует быстрому купированию симптомов и долговременному улучшению качества жизни пациентов.

Известно, что воспаление играет ключевую роль в развитии рецидива хронического риносинусита после хирургического лечения. Однако вопрос о том, являются ли НЛИ и ТЛИ независимыми факторами риска рецидива хронического риносинусита, остаётся недостаточно изученным.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между предоперационными уровнями НЛИ и ТЛИ и риском рецидива хронического риносинусита после хирургического лечения, а также выявление факторов, влияющих на послеоперационный исход у пациентов, перенёсших ФЭСХ.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного (ТЛИ) индексов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов в отношении риска рецидива и эффективности лечения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное клинико- лабора-

торное исследование. В исследование были включены пациенты с хроническим риносинуситом (ХРС), которым в период с октября 2024 года по март 2026 года была выполнена функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух (ФЭСХ).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее:

1. детальный сбор и анализ анамнеза,
2. эндоскопическое исследование полости носа,
3. лабораторные исследования,
4. методы лучевой диагностики.

Демографические и клинические данные пациентов с ХРС были получены из электронной медицинской системы и включали:

1. возраст,
2. пол,
3. курение,
4. употребление алкоголя,
5. длительность заболевания,
6. индекс массы тела (ИМТ),
7. наличие сахарного диабета,
8. артериальной гипертензии,
9. аллергического ринита (АР),
10. бронхиальной астмы,
11. а также клинический фенотип ХРС (с полипами или без).

Критерии включения:

Диагноз ХРС, установленный в соответствии с рекомендациями клинических руководств по диагностике и лечению ХРС (EPOS 2020):

1. возраст ≥ 18 лет;
2. полнота клинических данных;
3. отсутствие ранее выполненных хирургических вмешательств на полости носа.

Критерии исключения:

1. возраст < 18 лет;
2. наличие грибкового риносину-

сита, аллергического грибкового риносинусита или доброкачественных/злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух;

3. тяжёлые системные или органические заболевания;

4. наличие острых инфекционных или воспалительных процессов системного характера;

5. приём противовоспалительных препаратов (перорально или внутривенно) в течение 1 недели до операции.

Всем пациентам, включённым в исследование, в предоперационном периоде натошак проводился забор венозной крови с последующим выполнением стандартного клинического анализа крови. Забор крови осуществлялся в утренние часы с целью минимизации возможных циркадных колебаний гематологических показателей и повышения воспроизводимости результатов.

На основании полученных лабораторных данных рассчитывались интегральные показатели системного воспаления:

нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), определяемое как отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов;

тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), рассчитываемое как отношение количества тромбоцитов к числу лимфоцитов.

В исследовательский анализ были включены как непрерывные переменные (значения НЛИ и ТЛИ), так и категориальные показатели, отражающие клинический исход заболевания, а именно наличие или отсутствие рецидива хронического риносинусита в послеоперационном периоде.

В результате проведённого анализа

были установлены следующие пороговые значения:

- для НЛИ – 1,65,

- для ТЛИ – 149,75.

С учётом полученных значений все пациенты были стратифицированы на группы:

с низким уровнем НЛИ ($< 1,65$) и высоким уровнем НЛИ ($\geq 1,65$),

с низким уровнем ТЛИ ($< 149,75$) и высоким уровнем ТЛИ ($\geq 149,75$).

Подобная стратификация позволила оценить влияние выраженности системного воспалительного ответа на вероятность развития рецидива заболевания.

Критерии диагностики рецидива хронического риносинусита определялись в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и основывались на совокупности клинических, эндоскопических и инструментальных данных. Верификация рецидива осуществлялась с использованием:

- эндоскопического исследования полости носа, позволяющего визуализировать состояние слизистой оболочки и наличие патологических изменений;

- методов лучевой диагностики (в том числе компьютерной томографии околоносовых пазух), обеспечивающих объективную оценку анатомических структур и степени воспалительных изменений.

В зависимости от клинического исхода в течение периода наблюдения пациенты были распределены на две основные группы:

- группа без рецидива, включающая пациентов с устойчивой ремиссией после хирургического лечения;

- группа с рецидивом, в которую

вошли пациенты с клинически и инструментално потврденом обновлением заболвания.

Данная классификация позволила провести последующий сравнительный анализ и оценить прогностическую значимость показателей НЛИ и ТЛИ в отношении риска рецидива хронического риносинусита.

Результаты исследования. В исследование были включены пациенты с хроническим риносинуситом, распределённые на группы в зависимости от уровней нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного (ТЛИ) индексов. Сравнительный анализ показал, что по большинству демографических показателей группы были сопоставимы. Так, достоверных различий по возрасту, полу, индексу массы тела, а также по наличию вредных привычек (курение, употребление алкоголя) между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ сопутствующей соматиче-

ской патологии продемонстрировал, что у пациентов с повышенным уровнем НЛИ чаще встречался сахарный диабет (13,9% против 6,3%, $p < 0,05$), тогда как различия по частоте артериальной гипертензии не достигали статистической значимости. Аналогичная тенденция отмечена и в группах с различным уровнем ТЛИ, где сахарный диабет также чаще регистрировался у пациентов с высокими значениями показателя.

Особый интерес представляют данные, касающиеся воспалительных и аллергических заболеваний. Установлено, что аллергический ринит достоверно чаще встречался в группе с низким уровнем НЛИ, тогда как в группе высокого НЛИ его распространённость была ниже. В то же время бронхиальная астма чаще диагностировалась у пациентов с низким НЛИ, что может отражать особенности иммунного ответа при различных фенотипах воспаления.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ХРС в группах с низким и высоким уровнем НЛИ

Показатель	Низкий НЛИ (n = 32)	Высокий НЛИ (n = 36)	p
Возраст (лет)	42,0 (31,0-54,0)	46,0 (32,0-55,5)	0,059
Мужчины, n (%)	21 (65,6%)	25 (69,4%)	0,849
Курение, n (%)	6 (18,8%)	6 (16,7%)	0,913
Употребление алкоголя, n (%)	2 (6,3%)	3 (8,3%)	0,162
ИМТ (кг/м ²)	23,0 (20,7-24,3)	23,0 (21,1-25,6)	0,988
Длительность заболвания (мес)	24,0 (12,0-84,0)	24,0 (6,0-72,0)	0,180
Сахарный диабет, n (%)	2 (6,3%)	5 (13,9%)	0,021
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (15,6%)	6 (16,7%)	0,780
Систолическое АД (мм рт. ст.)	125,0 (115,1-137,6)	126,1 (116,0-136,0)	0,402
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	79,0 (73,0-86,0)	80,0 (72,8-87,0)	0,853
Аллергический ринит (АР), n (%)	11 (34,4%)	8 (22,2%)	<0,001
Бронхиальная астма, n (%)	4 (12,5%)	3 (8,3%)	0,020
Фенотип ХРС, n (%)			0,008
– ХРС без полипов	8 (25,0%)	6 (16,7%)	
– ХРС с полипами	24 (75,0%)	30 (83,3%)	
Рецидив ХРС, n (%)	5 (15,6%)	10 (27,8%)	0,002

При анализе клинических форм хронического риносинусита выявлено, что полипозный риносинусит значительно чаще встречался у пациентов с высокими значениями как НЛИ, так и ТЛИ. Это свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе и склонности к ремоделированию слизистой оболочки у данной категории пациентов.

Наиболее значимые различия были выявлены при оценке частоты рецидива заболевания. У пациентов с высоким уровнем НЛИ частота рецидива составила 27,8%, тогда как в группе с низким НЛИ – 15,6% ($p < 0,05$). Аналогично, в группе с высоким ТЛИ частота рецидива достигала 41,7%, что существенно превышало показатель в группе с низким ТЛИ (17,5%, $p < 0,001$).

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов с ХРС в группах с низким и высоким уровнем ТЛИ

Показатель	Низкий ТЛИ (n = 40)	Высокий ТЛИ (n = 12)	p
Возраст (лет)	45,0 (31,0-55,0)	46,0 (32,0-55,5)	0,192
Мужчины, n (%)	27 (67,5%)	8 (66,7%)	0,923
Курение, n (%)	7 (17,5%)	2 (16,7%)	0,611
Употребление алкоголя, n (%)	3 (7,5%)	1 (8,3%)	0,097
ИМТ (кг/м ²)	23,0 (20,8-25,3)	22,8 (20,8-25,2)	0,549
Длительность заболевания (мес)	24,5 (6,0-71,0)	24,0 (6,5-84,0)	0,770
Сахарный диабет, n (%)	4 (10,0%)	2 (16,7%)	0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (17,5%)	2 (16,7%)	0,385
Аллергический ринит (АР), n (%)	11 (27,5%)	3 (25,0%)	0,470
Бронхиальная астма, n (%)	4 (10,0%)	1 (8,3%)	0,157
Фенотип ХРС, n (%)			<0,001
– ХРС без полипов	9 (22,5%)	1 (8,3%)	
– ХРС с полипами	31 (77,5%)	11 (91,7%)	
Рецидив ХРС, n (%)	7 (17,5%)	5 (41,7%)	<0,001

Таким образом, полученные данные демонстрируют чёткую тенденцию к увеличению риска рецидива хронического риносинусита у пациентов с повышенными значениями системных воспалительных маркеров. Кроме того, высокие уровни НЛИ и ТЛИ ассоциированы с более тяжёлым течением заболевания, наличием сопутствующих

метаболических нарушений и полипозной формой хронического риносинусита.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают значимую роль системного воспаления в патогенезе хронического риносинусита и его рецидивирующего течения. Повышенные значения НЛИ и ТЛИ от-

ражают дисбаланс между провоспалительными и иммунорегуляторными механизмами, что может способствовать персистированию воспалительного процесса.

Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований, в которых также отмечалась связь повышенных уровней НЛИ и ТЛИ с неблагоприятным прогнозом при различных воспалительных заболеваниях, включая хронический риносинусит. При этом особое значение имеет тот факт, что данные показатели являются доступными и легко воспроизводимыми в клинической практике.

Обнаруженная связь между высоким уровнем НЛИ и увеличением частоты рецидивов может быть объяснена активацией нейтрофильного звена воспаления. Нейтрофилы играют ключевую роль в развитии воспалительной реакции, способствуя высвобождению протеолитических ферментов и медиаторов воспаления, что приводит к повреждению слизистой оболочки и нарушению её барьерной функции.

Повышенный уровень ТЛИ, в свою очередь, отражает участие тромбоцитов в воспалительном процессе. Тромбоциты активно взаимодействуют с иммунными клетками, усиливая воспалительную реакцию и способствуя ремоделированию тканей. Это может объяснять более высокую частоту рецидивов у пациентов с повышенным ТЛИ.

Интересным является выявленный факт более высокой частоты аллергического ринита и бронхиальной астмы у пациентов с низким уровнем НЛИ. Вероятно, это связано с преобладанием эозинофильного типа воспаления, характерного для аллергических забо-

леваний, в отличие от нейтрофильного воспаления, отражаемого повышением НЛИ.

Кроме того, выявленная связь между высокими значениями воспалительных маркеров и полипозной формой CRS подтверждает роль хронического воспаления в процессах ремоделирования слизистой оболочки и формирования полипов.

Заключение. Повышенные значения НЛИ и ТЛИ тесно связаны с риском рецидива хронического риносинусита после хирургического лечения. Предоперационные уровни этих показателей могут служить перспективными биомаркерами для оценки прогноза и стратификации риска.

Кроме того, длительность заболевания и наличие аллергического ринита также являются значимыми факторами риска.

Для окончательного подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с более высоким уровнем доказательности.

Использованная литература.

1. Усманова Н.А., Махкамова Н.Э. Взаимосвязь хронического риносинусита и дисфункции слуховой трубы. Журнал медицина и инновации. 3(15) октябрь, 2024. С.239-245.
2. Zhang Yaming, Li Zhiyong, Wang Shujing, Guo Dandan, Wang Guanghui. The correlation between preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis// Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2024,38(2), p.133-139. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.02.010.
3. Giulio Cesare Passali, Mariaconsiglia Santantonio, Desiderio Passali, Francesco

Maria Passali, The Diabetic Nose: A Narrative Review of Rhinologic Involvement in Diabetes (1973-2025), *Journal of Clinical Medicine*, 10.3390/jcm15020472, 15, 2, (472), (2026).

4. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patterns of illness. *Clin Allergy Immunol.*

2007; 20: 1-13.

5. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2005; 115: 2199-2205.

REZUME

SURUNKALI RINOSINUSITLARDA TIZIMLI YALLIG'LANISH MARKERLARINING PROGNOSTIK ROLI

**Maxkamova Nigora Ergashovna,
Usmanova Nilufar Abdusaid qizi**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

dr.zaynutdinov@gmail.com

Kalit so'zlar: *surunkali rinosinusit, neytrofil-limfotsitar indeks, trombosit-limfotsitar indeks, qaytalanish, polipoz rinosinusit, qandli diabet, yallig'lanish markerlari, prognozlash.*

Surunkali rinosinusit operatsiyadan keyingi qaytalanishlarning yuqori uchrashi bilan tavsiflanadi, bu esa kasallik kechishini baholashda qulay prognostik markerlarni izlash zaruratini belgilaydi. Tadqiqot maqsadi – surunkali rinosinusit qaytalanish xavfini prognozlashda neytrofil-limfotsitar indeks (NLI) va trombosit-limfotsitar indeks (TLI) ahamiyatini baholashdan iborat. Retrospektiv tadqiqotda surunkali rinosinusit bilan og'riqan bemorlarda umumiy qon tahlili ko'rsatkichlari tahlil qilinib, NLI va TLI hisoblab chiqildi. Aniqlanishicha, NLI va TLI yuqori ko'rsatkichlari qaytalanishlar chastotasining ortishi bilan bog'liq bo'lgan: yuqori NLI holatida – 27,8%, yuqori TLI holatida – 41,7%. Shuningdek, ushbu indekslarning oshishi kasallikning polipoz shakli va qandli diabet bilan tez-tez birga uchrashi qayd etildi. Olingan natijalar NLI va TLI ni surunkali rinosinusitning noxush kechishi hamda operatsiyadan keyingi qaytalanish xavfini baholash uchun qulay biomarkerlar sifatida ko'rib chiqish mumkinligini ko'rsatadi.

SUMMARY

PROGNOSTIC ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY MARKERS IN CHRONIC RHINOSINUSITIS

**Makhkamova Nigora Ergashevna,
Usmanova Nilufar Abdusaid kizi**

Tashkent State Medical University

dr.zaynutdinov@gmail.com

Keywords: *chronic rhinosinusitis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, recurrence, polypoid rhinosinusitis, diabetes mellitus, inflammatory markers, prognosis.*

Chronic rhinosinusitis is characterized by a high rate of postoperative recurrence, which determines the need to identify accessible prognostic markers. The aim of the study was to assess the value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in predicting the risk of recurrence in chronic rhinosinusitis. A retrospective study was conducted with analysis of complete blood count parameters and calculation of NLR and PLR in patients with chronic rhinosinusitis. It was found that elevated NLR and PLR values were associated with a higher recurrence rate: 27.8% in patients with high NLR and 41.7% in patients with high PLR. Increased indices were also more frequently associated with the polypoid form of the disease and diabetes mellitus. The obtained data suggest that NLR and PLR may be considered accessible biomarkers for assessing the risk of an unfavorable course and postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis.

УДК: 616.155.392-053.2:612.014.46:577.152

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РЕАКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS) В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Махмудова Дилором Салахитдиновна,
Рустамова Хилола Мирзакаримовна, Собиржонов Ислон Икром угли

Научно-практический медицинский центр онкологии, гематологии и иммунологии

dmmakhmudova66@gmail.com

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – агрессивное гематологическое заболевание, обусловленное блоком дифференцировки миелоидных предшественников. В обзоре обсуждаются механизмы образования реактивных форм кислорода (ROS) и их влияние на ось «железо – α -кетоглутарат – TET2», ключевую для эпигенетической регуляции и патогенеза ОМЛ. Особое внимание уделяется роли ROS в формировании минимальной остаточной болезни (МРО) и развитии терапевтической резистентности. Рассматриваются перспективы модуляции ROS и метаболических сигналов как стратегий персонализированного лечения и мониторинга заболевания.

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей представляет собой агрессивное гематологическое заболевание, характеризующееся блоком дифференцировки миелоидных предшественников и высокой молекулярной гетерогенностью [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в интенсивной химиотерапии и улучшение общей выживаемости, рецидивы и минимальная остаточная болезнь (МРО)

остаются основной причиной летальности [3, 14].

Помимо генетических aberrаций, фундаментальную роль в патогенезе ОМЛ играют эпигенетические и метаболические механизмы. Так, эпигенетическая регуляция посредством TET-ферментов, DNMT (DNA-метилтрансфераз) и гистоновых модификаций обеспечивает тонкий контроль дифференцировки и пролиферации миелоидных клеток [4, 10, 11]. TET-ферменты, включая TET2, катализируют деметилирование 5-метилцитозина (5mC) в 5-гидроксиметилцитозин (5hmC), открывая доступ к генам, ответственным за созревание клеток. DNMT обеспечивают метилирование ДНК, поддерживая стабильность генетической программы и подавляя экспрессию «лишних» генов. Гистоновые модификации, включая ацетилирование и метилирование, регулируют хроматиновую структуру, влияя на доступ транскрипционных факторов к генам [4, 10, 11].

Нарушения этих систем, например окислительное повреждение TET2 под действием ROS или дефицит кофакто-

ров (Fe^{2+} , α -KG), приводят к снижению каталитической активности ферментов и накоплению 5mC. В результате формируется эпигенетическая «заморозка» дифференцировки, что позволяет лейкоэмическим бластам сохранять способность к самоподдержанию и выживанию в стрессовых условиях, включая химиотерапию. Такая дисрегуляция способствует клональной эволюции и формированию устойчивых к терапии клеточных популяций, напрямую влияя на минимальную остаточную болезнь (МРД) и риск рецидива [18].

Взаимодействие между ROS и эпигенетическими механизмами создает петлю обратной связи: ROS ингибирует TET2, усиливая блок дифференцировки, а «замороженные» клоны клеток могут сами продуцировать ROS через митохондриальную дисфункцию и активность NADPH-оксидаз (NOX), поддерживая пролиферативный сигнал и выживаемость миелобластов [22]. Таким образом, эпигенетическая дисрегуляция выступает центральным звеном, связывающим метаболические нарушения с патологическим ростом миелобластов у детей с ОМЛ.

Одним из ключевых факторов, связывающих метаболическую дисфункцию с эпигенетической регуляцией, является оксидативный стресс, вызванный накоплением реактивных форм кислорода (ROS) [6–8, 12]. ROS, включая супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы, образуются преимущественно в митохондриальной дыхательной цепи и через активность NADPH-оксидаз (NOX). В условиях дисбаланса между ROS и антиоксидантной защитой, ROS могут оказывать прямое повреждаю-

щее действие на ДНК, белки и липиды, а также модифицировать активность Fe^{2+} - и α -KG-зависимых диоксигеназ, таких как TET2 [10, 20, 24]. TET2 (Ten-Eleven Translocation 2) – это фермент, относящийся к классу Fe^{2+} - и α -KG-зависимых диоксигеназ, который катализирует деметилирование ДНК, превращая 5-метилцитозин (5mC) в 5-гидроксиметилцитозин (5hmC). Эта реакция критически важна для эпигенетической регуляции генов, особенно тех, которые отвечают за дифференцировку миелоидных клеток [10, 18, 20].

Недавние исследования показывают, что метаболическая среда лейкозных клеток, включая дефицит ключевых кофакторов TET2 – Fe^{2+} и α -кетоглутарата, тесно связана с накоплением 5-метилцитозина (5mC) и подавлением 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), что ведет к гиперметилированию ДНК и эпигенетической «блокаде» генов дифференцировки [19, 20, 23]. Это формирует устойчивые популяции лейкоэмических бластов с повышенной резистентностью к терапии и способностью поддерживать МРД [17, 25].

Таким образом, изучение роли ROS и метаболических изменений в патогенезе детского ОМЛ не только раскрывает новые молекулярные механизмы лейкогенеза, но и открывает перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на восстановление антиоксидантного баланса и нормализацию метаболических путей [19, 23]. В растущем детском организме метаболическая нагрузка и активность митохондрий особенно чувствительны к оксидативному стрессу, что делает детей уязвимыми к повреждению ДНК и функциональной инактивации ферментов, таких как TET2, за-

висящих от Fe^{2+} и alpha-кетоглутарата [18,19,20,26]. Это открывает перспективу для разработки новых алгоритмов диагностики оксидативного стресса и мониторинга метаболических и эпигенетических изменений у детей с ОМЛ.

Молекулярные истоки ROS в миелобластах. Основным источником ROS являются комплексы I и III митохондриальной дыхательной цепи [10, 16]. Нарушение сборки железо-серных (Fe-S) кластеров и дефицит функционального железа ведут к «утечке» электронов и образованию супероксид-аниона (O_2^-) [12] и гидроксильного радикала [10, 14]. Также NOX-ферменты поддерживают пролиферативный сигнал через активацию NF-kB. NADPH-оксидазы (NOX) – ферменты, которые специально продуцируют реактивные формы кислорода (ROS) в клетке. Эти ROS действуют как сигнальные молекулы, активируя транскрипционный фактор NF-kB, который регулирует экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, выживание клеток и противовоспалительные реакции. Через этот механизм NOX способствует поддержанию пролиферативного потенциала миелобластов и устойчивости к стрессовым воздействиям [22].

Клинико-лабораторные корреляции и метаболический профиль. Выраженный дисбаланс в метаболическом статусе пациентов с ОМЛ представлен в таблице № 1. Приведённые показатели основаны на обобщении данных современных исследований (2016–2026 гг.) [8, 10, 19, 20, 21, 23, 24, 26]. Отмечается значительное повышение уровня 8-охо-dG как маркера интенсивного окислительного повреждения ДНК [8, 10, 21]. Одновременно

выявляется снижение активности супероксиддисмутазы (SOD), уровня сывороточного железа и alpha-кетоглутарата, что указывает на истощение антиоксидантной защиты и дефицит ключевых кофакторов TET2 [5, 19, 20, 23, 24]. Совокупность этих изменений ассоциируется с нарушением функции TET2, эпигенетической дисрегуляцией и неблагоприятными клиническими исходами, включая персистенцию минимальной остаточной болезни (МРД) [17, 20,21,25,26].

Интегративная модель патогенеза. Связь между метаболическими нарушениями и блоком дифференцировки наглядно представлена на схеме – рисунке №1. Схема отражает взаимосвязь митохондриальной дисфункции, избыточной продукции ROS, дефицита Fe^{2+} и alpha-кетоглутарата с инактивацией TET2 и нарушением дифференцировки миелоидных клеток. Подписи к рисунку соответствуют ссылкам на литературу: [10, 16, 20, 23, 25]

Схема иллюстрирует каскад патологических процессов в миелобласте.

1. **Митохондриальное звено:** Мутации (например, SOD2) и дисфункция дыхательной цепи (ETC) приводят к неконтролируемой генерации ROS.

2. **Эпигенетическое звено:** ROS атакуют фермент TET2, инактивируя его. Ситуация усугубляется дефицитом $Fe(2+)$ и alpha-KG, которые не могут связаться с каталитическим центром фермента.

3. **Генетический итог:** Инактивация TET2 блокирует превращение 5mC в 5hmC, вызывая гиперметилирование ДНК. Это приводит к «выключению» генов, ответственных за созревание клетки, и формированию популяции лейкозных бластов, способствующих

развитию МРД и резистентности к терапии при ОМЛ [17, 25].

Обсуждение. Представленные данные подтверждают, что оксидативный стресс является не просто следствием опухолевой трансформации, а актив-

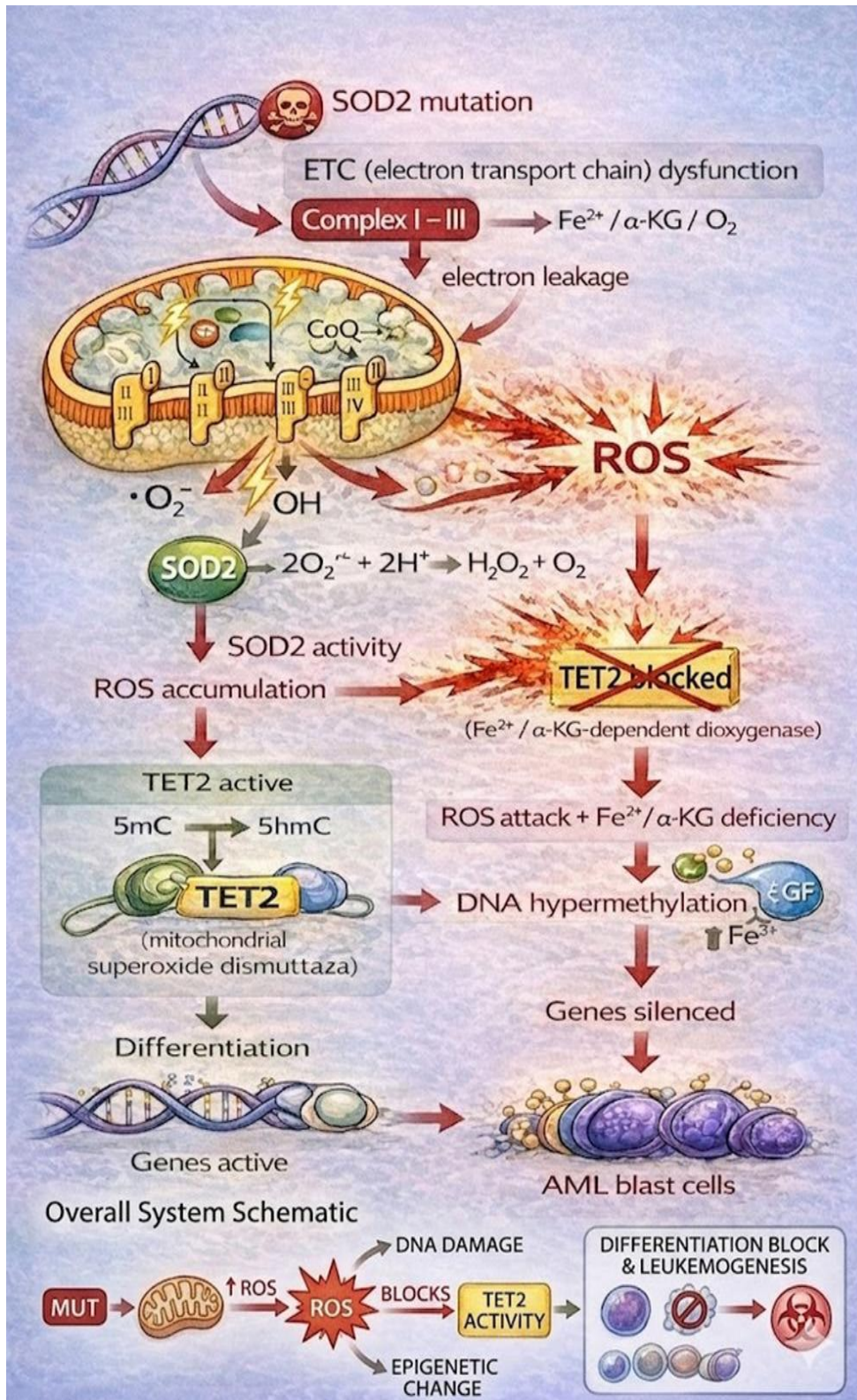
ным регулятором патогенеза ОМЛ у детей [6, 7]. В отличие от классических генетических мутаций, метаболически индуцированная инактивация TET2 под действием ROS носит потенциально обратимый характер [10, 18].

Таблица 1.

Метаболический профиль и показатели оксидативного статуса при ОМЛ у детей
(по данным литературы 2016–2026 гг.)

Параметр (единицы измерения)	Пациенты с ОМЛ (среднее ± SD)	Контрольная группа (здоровые)	Патофизиологическая роль и значимость [ссылки]	Источник в списке литературы
8-охо-dG (ng/mL)	14.8 ± 3.9	5.2 ± 1.1	Маркер прямого окислительного повреждения ДНК; индикатор мутагенного фона	[8], [10], [21]
SOD (U/mL)	42.1 ± 10.5	68.4 ± 9.2	Ферментативный антиоксидантный резерв; снижение указывает на дефицит защиты	[5], [21], [22]
Сывороточное Fe (μmol/L)	9.4 ± 2.5	22.1 ± 4.6	Ключевой кофактор для каталитического центра эпигенетического фермента TET2	[20], [24]
Alpha-кетоглутарат (AU)	0.45 ± 0.11	1.12 ± 0.14	Ко-субстрат цикла Кребса, необходимый для активного деметилирования ДНК	[19], [23]

Молекулярная модель метаболической блокады дифференцировки при ОМЛ.



Примечание: данные представлены на основе обобщения опубликованных исследований. Сокращения: ROS – reactive oxygen species; SOD – супероксиддисмутаза.

Ключевым звеном является нарушение баланса между продукцией ROS и антиоксидантной защитой. Митохондриальная дисфункция и гиперактивация NADPH-оксидаз приводят к хроническому повышению уровня ROS, что вызывает окислительную модификацию белков и ДНК [16, 22]. TET2, как Fe²⁺- и alpha-KG-зависимый диоксигеназный фермент, оказывается чувствительным к таким изменениям [10, 20]. Дефицит кофакторов TET2, в сочетании с окислительным повреждением приводит к снижению его каталитической активности [20, 24].

Следствием этого является накопление 5-метилцитозина (5mC) и снижение образования 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), что сопровождается гиперметилированием ДНК и подавлением генов, регулирующих дифференцировку миелоидных клеток [10,18,20,26]. В результате формируется популяция лейкемических бластов, обладающих повышенной устойчивостью к терапии [17, 25].

Данный механизм связан с формированием минимальной остаточной болезни (МРО). Повышенный уровень оксидативного стресса способствует выживанию лейкемических стволовых клеток и развитию химиорезистентности, что подтверждается ассоциацией с уровнями 8-охо-dG и снижением SOD [1,8, 14, 15, 21].

Ось «ROS – Fe²⁺ – alpha-KG – TET2» рассматривается как направление для дальнейшего изучения. Метаболические и редокс-зависимые изменения потенциально поддаются коррекции [19, 23]. Возможные подходы включают восстановление антиоксидантного баланса, модуляцию митохондриальной функции и восполнение кофакторов TET2 [19, 20, 23, 26].

Практический интерес представляет возможность воздействия на данный патогенетический механизм. Коррекция редокс-дисбаланса, поддержание уровня метаболических кофакторов и влияние на митохондриальную функцию могут рассматриваться как дополнительные направления в комплексной терапии ОМЛ у детей. [19, 20, 23]. В отличие от генетических нарушений, такие изменения потенциально обратимы, что может способствовать повышению эффективности стандартного лечения.

Заключение. Оксидативный стресс играет значимую роль в патогенезе острого миелоидного лейкоза у детей, особенно учитывая особенности растущего организма. В детском возрасте процессы клеточного деления и тканевого обновления идут интенсивно, что делает клетки более чувствительными к накоплению реактивных форм кислорода. Дисбаланс между продукцией ROS и антиоксидантной защитой нарушает нормальные механизмы дифференцировки миелоидных клеток через инактивацию TET2 и эпигенетическую блокаду, что способствует формированию устойчивых популяций лейкемических бластов и поддержанию минимальной остаточной болезни.

Учитывая повышенную уязвимость развивающегося организма к оксидативному повреждению, открывается перспектива разработки новых алгоритмов ранней диагностики оксидативного стресса у детей. Включение биомаркеров ROS, состояния антиоксидантной системы и выявление дефицита метаболических кофакторов в клинические протоколы диагностики может позволить выявлять детей с повышенным риском прогрессирования

заболевания, прогнозировать ответ на терапию и персонализировать подход к лечению.

Таким образом, изучение взаимодействия оксидативного стресса с метаболическими и эпигенетическими путями у детей не только углубляет понимание патогенеза ОМЛ, но и создаёт основу для внедрения диагностических и терапевтических стратегий, учитывающих особенности растущего организма. Мониторинг оксидативного стресса у детей с ОМЛ может стать важным инструментом ранней диагностики и прогнозирования, а также заложить основу для разработки новых алгоритмов индивидуализированной терапии, направленных на восстановление метаболического и эпигенетического гомеостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pui CH, et al. Minimal residual disease-directed therapy in childhood AML. *Blood*. 2023;141(12):1345–1358.
2. Inaba H, et al. Pediatric AML: progress and future directions. *Haematologica*. 2020;105(3):595–609.
3. Baylin SB, et al. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8:a019505.
4. Valko M, et al. Redox-active metals and leukemia pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;77:120–135.
5. Halliwell B. *Free radicals in biology and medicine*, 6th ed. Oxford University Press; 2020.
6. Liou GY. ROS and metabolic plasticity of leukemia stem cells. *Free Radic Res*. 2018;52:507–521.
7. Reuter S, et al. Inflammation, ROS and cancer. *Free Radic Biol Med*. 2017;115:71–88.
8. Cadet J, et al. Oxidative DNA damage and repair mechanisms. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:2–12.
9. Tchou J, et al. DNA methylation and oxidative stress in leukemia. *Leukemia*. 2016;30:1077–1086.
10. O'Hagan HM, et al. TET enzymes and the epigenetic landscape in malignancy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18:673–688.
11. Croce CM. MicroRNA and epigenetic dysregulation. *Nat Rev Genet*. 2019;20:258–272.
12. Ulrich CM. Folate and one-carbon metabolism in leukemia. *J Nutr*. 2019;149:234–245.
13. Jakubowski H. Homocysteine, oxidative stress and epigenetics. *Ann Nutr Metab*. 2021;78:123–132.
14. Trka J, Stary J. Minimal residual disease in pediatric AML. *Leukemia*. 2017;31:2183–2191.
15. Campana D. Advances in MRD monitoring for childhood leukemia. *Blood*. 2023;142:1103–1115.
16. Labbé K, et al. Mitochondrial metabolism in AML stem cells. *Front Oncol*. 2022;12:834215.
17. Pollyea DA, et al. Venetoclax with azacitidine targets leukemia stem cells. *Cancer Discov*. 2018;8:1142–1157.
18. Cimmino L, et al. Restoration of TET2 function blocks leukemia progression. *Cell*. 2017;170:1079–1095.
19. Agathocleous M, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function. *Nature*. 2017;549:476–481.
20. Yin R, et al. TET2-mediated DNA demethylation and iron metabolism. *J Hematol Oncol*. 2024;17:56–68.
21. Koutsis A, et al. Oxidative stress markers in pediatric AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70:e30112.
22. Sivagnanam S, et al. The role of NADPH oxidases in AML. *Antioxidants*. 2021;10:1323.
23. Zhang X, et al. Alpha-ketoglutarate

as an epigenetic modulator. *Molecular Cell*. 2025;85:1123–1135.

24. Miller PG, et al. Iron availability and TET2 function in hematopoiesis. *Blood*. 2020;136:1507–1519.

25. Shlush LI, et al. Tracing the origins of relapse in AML. *Nature*. 2017; 547:104–108.

26. Халиулин А.В., Занин И.И., Лямин А.В., Давыдкин И.Л., Селезнева И.А. Метаболический профиль бластных клеток при остром миелоидном лейкозе: обзор литературы. *Онкогематология*. 2024;19(4):173–181.

SUMMARY

OXIDATIVE STRESS AND REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) IN THE PATHOGENESIS OF PEDIATRIC ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Mahmudova Dilorom Salahitdinovna, Rustamova Hilola Mirzakarimovna, Sobirjanov Islom Ikrom ogli

Scientific and Practical Medical Center of Oncology, Hematology and Immunology
dmmakhmudova66@gmail.com

Keywords: *Pediatric AML, Oxidative stress, ROS, TET2, Epigenetics, Minimal Residual Disease (MRD), Mitochondrial dysfunction.*

Background: Acute Myeloid Leukemia (AML) in children is a highly heterogeneous malignancy characterized by impaired differentiation and clonal evolution. Emerging evidence suggests that metabolic reprogramming and oxidative stress play a pivotal role in driving the epigenetic landscape of leukemic blasts.

Materials and Methods: This review analyzes the interplay between mitochondrial dysfunction, ROS production, and epigenetic silencing, specifically focusing on the “Iron –alpha-KG – TET2” axis. We performed a comprehensive literature review of studies from 2016–2026 to correlate metabolic markers with clinical outcomes in pediatric AML.

Results: The study highlights that elevated ROS levels, driven by mitochondrial electron transport chain leakage and NA-

DPH oxidase (NOX) hyperactivity, lead to the inactivation of TET2 enzymes. This inactivation is further exacerbated by the depletion of essential cofactors such as ferrous iron (Fe²⁺) and alpha-ketoglutarate (alpha-KG). Clinical data indicate that pediatric AML patients exhibit significantly higher levels of oxidative DNA damage (8-oxo-dG) and reduced antioxidant capacity (SOD), which correlates with persistent minimal residual disease (MRD) and chemoresistance.

Conclusion: Oxidative stress acts as a metabolic “switch” that arrests myeloid differentiation. Targeting the antioxidant defense systems and restoring the metabolic cofactors of TET2 may offer a novel therapeutic window for improving outcomes in pediatric AML.

РЕЗЮМЕ

БОЛАЛАР ЎТКИР МИЕЛОИД ЛЕЙКОЗИ ПАТОГЕНЕЗИДА ОКСИДАТИВ СТРЕСС
ВА КИСЛОРОДНИНГ АКТИВ ШАКЛЛАРИ (ROS)НИНГ РОЛИ

Махмудова Дилором Салахитдиновна, Рустамова Хилола Мирзакаримовна,
Собиржонов Ислон Икром ўгли

Onkologiya, gematologiya va immunologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
dmmakhmudova66@gmail.com

Калит сўзлар: Болалар ўМЛ, Оксидатив стресс, ROS, TET2, Эпигенетика, Минимал қолдиқ касаллик (МРД), Митохондриалар дисфункцияси.

Долзарблиги: Болалардаги ўткир миелоид лейкоз (ўМЛ) – хужайра дифференцировкасининг бузилиши ва клонал эволюция билан тавсифланувчи хавфли гематологик касалликдир. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, метаболик қайта дастурланиш ва оксидатив стресс лейкоз хужайраларининг эпигенетик манзарасини шакллантиришда ҳал қилувчи рол ўйнайди.

Материал ва методлар: Ушбу мақолада митохондриалар дисфункцияси, кислороднинг актив шакллари (ROS) ҳосил бўлиши ва «темир alpha-KG – TET2» ўқининг эпигенетик блоккланиши ўртасидаги боғлиқлик таҳлил қилинган. Тадқиқот давомида 2016–2026 йиллардаги илмий адабиётлар таҳлили асосида метаболик маркерлар ва болалардаги ўМЛ клиник натижалари ўртасидаги корреляция ўрганилган.

Натижалар: Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, митохондриалар нафас занжиридаги электронлар «си-

зиб чиқиши» ва NADPH оксидаза (NOX) фаоллиги натижасида ҳосил бўлган юқори даражадаги ROS миқдори TET2 ферментини инхибиция қилади. Бу жараён муҳим кофакторлар – икки валентли темир (Fe^{2+}) ва alpha-кетоглутарат (α -KG) танқислиги натижасида янада чуқурлашади. Клиник маълумотлар ўМЛ билан касалланган болаларда ДНКнинг оксидатив шикастланиши (8-охо-dG) юқорилиги ва антиоксидант ҳимоя тизимининг (SOD) пасайишини кўрсатди, бу эса минимал қолдиқ касаллик (МРД) сақланиб қолиши ва терапияга резистентлик билан бевосита боғлиқ.

Хулоса: Оксидатив стресс миелоид дифференцировкакани тўхтатиб қўувчи метаболик «ўтказгич» вазифасини бажаради. Антиоксидант тизимини мустаҳкамлаш ва TET2 ферментининг метаболик кофакторларини тиклаш болаларда ўМЛ даволаш самарадорлигини оширишда янги терапевтик имкониятларни очади.

УДК 616.34-008.314.4-022:355

ҲАРБИЙ ХИЗМАТЧИЛАРДА ЎТКИР ДИАРЕЯЛАРНИНГ ЭТИОЛОГИК СТРУКТУРАСИ

Мухамедова Муяссар Гафурджановна¹,
Маматмусаева Фотима Шайдуллаевна²

¹Ўзбекистон Республикаси Ҳарбий хавфсизлик ва мудофаа университети
Ҳарбий тиббиёт институти,

² Тошкент Давлат Тиббиёт Университети
mkomfo@mail.ru

Калит сўзлар: ўткир ичак инфекциялари, саёҳатчилар диареяси, ҳарбий хизматчилар, бактерия

Ҳарбий хизматчиларда турли юқумли касалликлар, жумладан ўткир диареялар ҳам учраб туради. Диарея билан кечувчи касалликлар эса ҳарбий хизматчилар иш фаолиятига жиддий таҳдид солувчи энг муҳим юқумли касалликлар қаторига киради.

Долзарблиги. Хорижий давлатларда олиб борилган кузатув тадқиқотлари натижаларига кўра, хизмат сафарига юборилган ҳарбий хизматчиларда ошқозон-ичак тизимига оид клиник шикоятлар билан тиббий муассасаларга мурожаат қилиш ҳолатлари нисбатан кўпроқ қайд этилган. Шу билан бирга, узоқ давом этувчи психоэмоционал зўриқишлар юрак-қон томир ва нерв тизими касалликлари ривожланишига замин яратиши аниқланган. Айрим муаллифлар хизмат сафари билан боғлиқ ҳолда посттравматик стресс, хавотир ва депрессив ҳолатлар учраш частотасининг ошишини қайд этади. Мазкур ҳолатлар инсон саломатлигига комплекс таъсир кўрсатиб, жумладан ичак микробиомининг тар-

кибий ва функционал ўзгаришлари билан чамбарчас боғлиқ бўлиши мумкин. Шунингдек, АҚШ Мудофаа вазирлиги томонидан олиб борилган кўп йиллик тадқиқотларга кўра, ҳарбий хизматчиларнинг иш фаолиятидаги психоневрологик ҳолатлар юрак-қон томир тизими касалликларининг ошишига олиб келади [1,2,6].

Сўнгги йилларда хизмат сафарлари ва жанговар таъсирнинг саломатликка салбий таъсири ҳақидаги тадқиқотлар кенгайган бўлса-да, ушбу таъсирларнинг саломатликка бўлган барча асосий механизмлари ҳали тўлиқ очиқ берилмаган ҳамда самарали даволаш усуллари топилмаган. Бундан ташқари, ҳозирги вақтда саломатлик ва беморлик даврларини модуляция қилишда инсон ичак микробиомининг ўрни тобора катта эътиборни жалб этмоқда. Инсон ва микробиота орасидаги мураккаб ўзаро таъсирлар касалликнинг ривожланишига қандай таъсир кўрсатишини аниқлаган бир нечта тадқиқотлар мавжуд, бироқ ҳарбий хизматчилар

иш фаолиятида ичак микробиомининг таркибини янада аниқ тавсифлашга эҳтиёж мавжуд. Чунки ушбу ҳолатлардан кейин ичак микробиотаси бузилишига оид симптомлар кузатилади ва уни янги даволаш усуллари билан коррекция қилишни аниқлашга ёрдам беради [3,4,5,7].

Мақсад. Ҳарбий хизматчиларда ўткир диареяларнинг этиологик структурасини ўрганиш.

Тадқиқот материали ва усуллари: Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Ҳарбий хавфсизлик ва мудофаа университети Ҳарбий тиббиёт институти Марказий ҳарбий госпиталининг Юқумли касалликлар бўлимида “Ўткир диарея” ташхиси билан даволанаётган 19-45 ёшгача бўлган, 1046 нафар беморларда олиб борилди. Текширув натижаларининг ишончлилигини таққослаш учун назорат гуруҳи сифатида 30 нафар амалий соғломлар олинди. Беморлар йилнинг барча фаслларида йиғилди. Тадқиқотга киритилган жами 1046 нафар беморларнинг нажаси ИФА (экспресс тест) усулида текширилди ва бактериял этиологияси аниқланган нажас намуналари ПЗР усулида текширилиб, натижалар тасдиқланди. Ҳар бир бемордан тахминан 4–10 грамм нажас олинди. Кейинчалик *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* ва *Escherichia coli* идентификацияси аввал тавсифланган усуллар асосида амалга оширилди.

Нажасдаги намуналарида вирус антигенлари ва нуклеин кислоталарини аниқлаш учун замонавий иммунохроматографик экспресс-тест усули қўлланилди. Ушбу усул орқали қуйидаги вируслар аниқланди: Norovirus, Adenovirus (40/41 типлари), Rotavirus, Astrovirus, Norovirus. Бактериялар-

дан–*Bacteroides fragilis*, *Campylobacter (C.jejuni* ва *C.coli)*, *Clostridium difficile*, *EAEC*, *EPEC*, *ETEC*, *Helicobacter pylori*, *Salmonella*, *Shigella/EIEC*, *STEC* аниқланди.

Натижалар ва муҳокама: Беморлар қуйидаги мезонлар бўйича тадқиқотга киритилди ёки инкор этилди.

Беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари: сўнгги 24 соатда 3 ёки undan ортиқ юмшоқ ҳажмли ич келиши; тадқиқотга киритишдан 72 соатдан ортиқ бўлмаган вақтда диареянинг бошланганлиги; кўнгли айниши, қусиш, қориндаги оғриқлар; 19-45 ёшгача бўлган беморлар; этиологик жиҳатдан тасдиқланган ўткир юқумли диареяли беморлар; беморларнинг ушбу тадқиқотга қатнашиш учун розилиги; касаллик бошланганида ва undan 3 ой олдин антибиотиклар қабул қилмаганлиги.

Беморларни тадқиқотдан инкор этиш мезонлари: 19 ёшдан кичик ва 45 ёшдан катта бўлган беморлар; ноинфекцион ноаниқ этиологияли диарея билан оғриган беморлар; ўткир диареянинг этиологик ноаниқлиги; касаллик бошланганида антибиотик қабул қилганлар; беморларнинг ушбу тадқиқотга қатнашиш учун норозилиги

Тадқиқотимизнинг мақсади диареяга сабаб бўлган кўзғатувчиларни ўрганиш бўлганлиги сабабли, кейинги тадқиқот усуллари ушбу беморларни текширув натижалари асосида ёритилди. Умумий 344 нафар иштирокчилар назорат остига олинди. Ушбу таркибни 117 нафари (34%) ўткир ичак инфекциялари билан оғриган беморлар, 197 нафари (57,3%) “саёҳатчилар диареяси” билан касалланган беморлар ва 30 (8,7%) нафари амалий соғломлар ташкил этди.

Кузатувимиздаги беморларнинг 71,4%да (747 нафариди) у ёки бу турдаги диарея кўзгатувчилари аниқланган. Шулардан, 42% (314 нафар) беморларда фақат бактериал этиологияли кўзгатувчилар аниқланди. Бу кўрсаткич фақат вирус этиологияли диареялардан 1,6 баробар кўп демакдир.

1-жадвал

Беморларда ўткир диарея кўзгатувчиларининг учраш даражаси

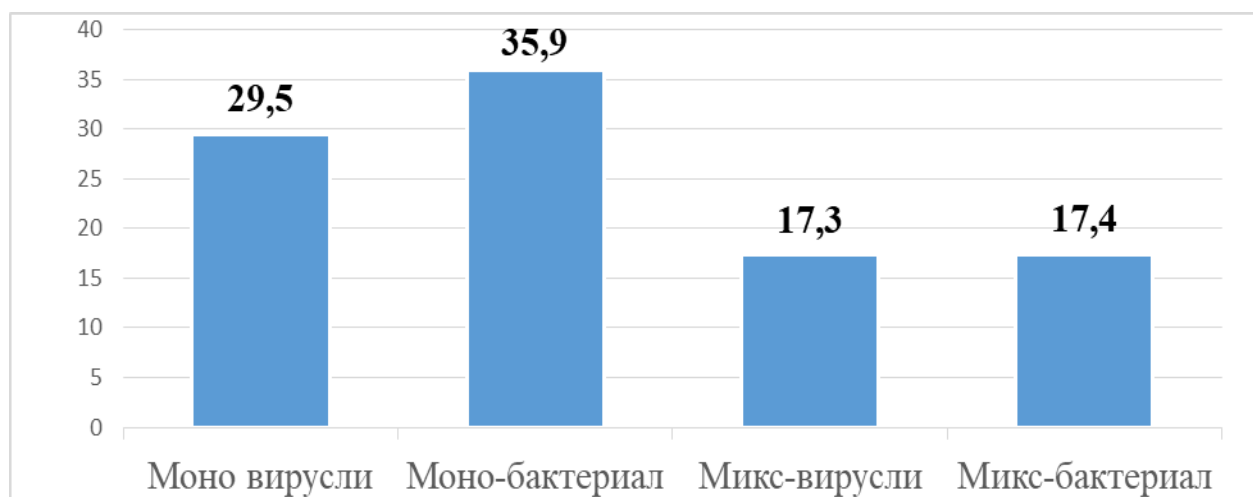
Этиологик агент	Умумий		Моно инфекция		Микс инфекция		χ^2	P
	n	%	n	%	n	%		
<i>E. coli</i>	172	23	148	86,0	24	14,0	23,66	<0,001
<i>Shigella (Sh.spp.)</i>	63	8,4	29	46,0	34	54,0	31,09	<0,001
<i>Salmonella (Sal.spp.)</i>	80	10,7	63	78,8	17	21,2	5,30	<0,02
<i>Campylobacter</i>	83	11,1	74	89,2	9	10,8	6,95	<0,0001
<i>Adenoviruses</i>	151	20,2	94	62,3	57	37,7	0,79	<0,3
<i>Rotavirus</i>	24	3,2	10	41,7	14	58,3	6,13	<0,01
<i>Noroviruses</i>	71	9,5	42	59,2	29	40,8	1,32	<0,251
<i>Astroviruses</i>	103	13,8	74	71,8	29	28,2	2,24	<0,134
жами	747	100	534	71,5	213	28,5	75,30	<0,001

Юқоридаги жадвал маълумотларига кўра, текширилган 747 та намунада ичак инфекциялари этиологияси бактерия ва вируслар ўртасида нисбатан тенг тақсимланган бўлса-да, бактериал агентлар вирусли агентларга нисбатан 1,2 баробарга устунлик қилди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончли бўлди (53,2% ва 46,8% мос равишда, $P < 0,001$) эса бактериялар ҳиссасига тўғри келди. *E.coli* сабаб бўлган диареяларда моноинфекция улуши миксинфекцияга нисбатан ишончли даражада юқори эканлигини кўрсатди ($\chi^2 = 23,66$; $P < 0,001$). Бу *E.coli* кўпроқ ҳолларда яқка этиологик агент сифатида намён бўлишини англатади. Кейинги бактериал агентли диарея кўзгатувчиси *Shigella* учун миксинфекция улуши моноинфекцияга нисбатан ишончли равишда юқори бўлди ($\chi^2 = 31,09$; $P < 0,001$). Демак, *Shigella* кўпинча бошқа патогенлар билан биргаликда касаллик кўзгатувчанлиги маълум бўлди. *Salmonella* бўйича моно ва микс инфекциялар тақсимоли ўртасида статистик аҳамиятли фарқ этилди ($\chi^2 = 5,30$; $P = 0,021$). Бу *Salmonella*нинг моно ёки микс кўринишида учраши тасодифий эмас, муайян тенденция мавжудлигини билдиради. *Campylobacter* ҳолатларида моноинфекция улуши миксинфекцияга нисбатан ишончли даражада юқори чиқди ($\chi^2 = 6,95$; $P = 0,008$). Бу *Campylobacter* кўпроқ ҳолларда моно-этиологик инфекцияга сабаб бўлишини кўрсатади. *Adenovirus F* учун моно ва микс инфекция улушлари ўртасида

статистик аҳамиятли фарқ аниқланмади ($\chi^2=0,79$; $P=0,374$). Демак, *AdV*нинг моно ёки микс тарзда учрашидаги фарқ ишончли далиллар билан тасдиқланмади. *Rotavirus* бўйича моно ва микс инфекциялар ўртасида ишончли фарқ кузатилди ($\chi^2=6,13$; $P=0,013$). Бу эса айрим ҳолатларда ҳамроҳ инфекция сифатида ҳам тез-тез учрашини кўрсатади. *Norovirus* учун моно ва микс инфекциялар тақсимоотида ишончли фарқ аниқланмади ($\chi^2=1,32$; $P=0,251$). Яъни, ушбу вируснинг моно ёки микс кўринишида аниқланиши статистик жиҳатдан фарқ қилмайди. *Astrovirus* бўйича моно ва микс инфекциялар улуши ўртасида статистик аҳамиятли фарқ қайд этилмади ($\chi^2=2,24$; $P=0,134$). Шунинг учун *AsV*нинг моноинфекция ёки миксинфекцияда учрашидаги фарқ ишончли даражада исботланмади. Алоҳида кўзғатувчилар турлари бўйича ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдики, умумий 747 ҳолатнинг 488 таси (65,3%) моноинфекция, 259 таси (34,7%) миксинфекция кўринишида

намоён бўлган.

Шундай қилиб, беморлар нажаси таҳлилидан олинган натижалар ичак инфекцияларининг этиологик спектри кенг эканлигини, умумий ҳолатларда бактериал агентлар (айниқса *E.coli* ва *Campylobacter*) етакчи ўринни эгаллашини ва ҳар учинчи ҳолатда миксинфекция қайд этилишини тасдиқлайди. Бу эса диагностикада бир вақтнинг ўзида бактерия ва вирусларга қаратилган комплекс лаборатор ёндашув (панелли ПЦР/бактериологик текширувлар) зарурлигини асослаб беради. Касалликнинг оғирлик даражаси инфекция омилга боғлиқ ҳолда ўрганилганда, кўпчилик вирусли (рота-, адено- ва астровирус) кўзғатувчилар келтириб чиқарган диареялар катталарда энгил шаклда кечиши аниқланди. Бизнинг тадқиқотимиз мақсади бактериал диареялар ва уларнинг турли хусусиятларини ўрганиш бўлганлиги сабабли, кейинчалик фақат бактериал моноинфекцияли диарея ҳолатлари таҳлил қилинди.



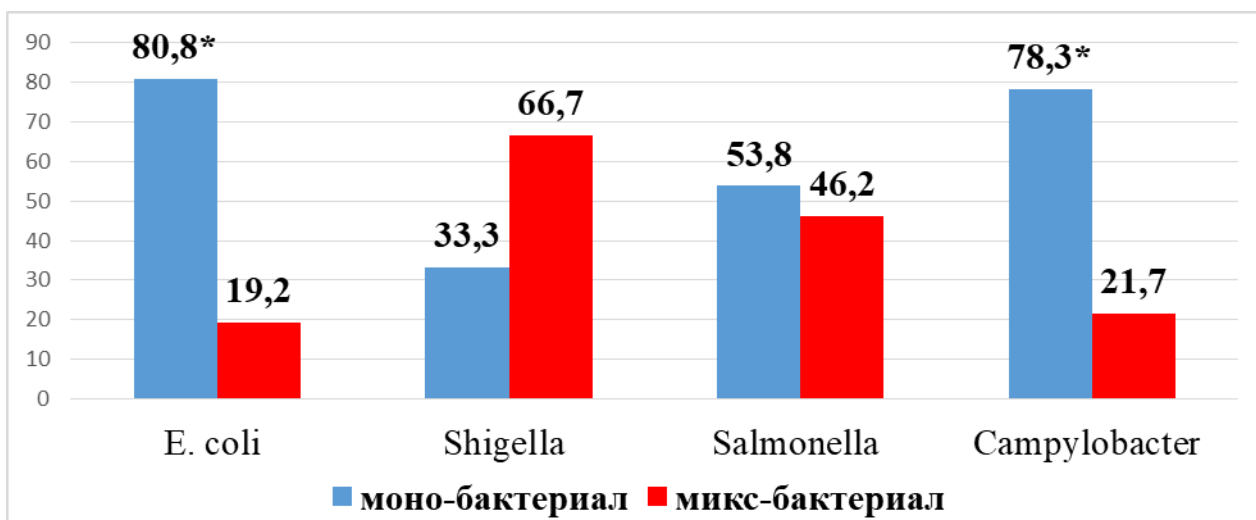
1-диаграмма. Юқумли этиологияли моно- ва микст диареяларнинг беморларда учраш даражаси

1-диаграммадан кўриниб турибдики, умумий 747 та диарея ҳолатларидан

488 (65,3%) тасини моноинфекциялар, 259 (34,7%) тасини миксинфекциялар

ташкил этди. Моноинфекциялар таркибида моно-бактериал шакл 268 та (35,9%) билан етакчи бўлиб, моно-вирусли ҳолатлар 220 та (29,5%) ни ташкил қилди. Миксинфекциялар структурасида эса микс-бактериал ҳолатлар 130 та (17,4%) ва микс-вирусли ҳолатлар 129 та (17,3%) бўлиб, улар ўзаро де-

ярли тенг улушга эга экани қайд этилди. Умуман олганда, этиологик агентлар кесимида моно ва микс инфекциялар тақсимооти статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилишини кўрсатди ($\chi^2 = 75,30$; $P < 0,001$). Тадқиқотларимиз кейинги босқичларда бактериал диареялар ҳақида кузатувлар олиб борилди.



2-диаграмма. Беморларда моно-бактериал ва микс-бактериал диареяларнинг учраш даражаси (%)

Ушбу диаграммада бактериал диареяларда аниқланган моно- ва микс-бактериал диареяларнинг тақсимооти ҳақида маълумотлар кўрсатилган. Натижаларга кўра, *E. coli* ва *Campylobacter spp.* Кўзғатувчилари моно-бактериал диареялар этиологиясида микс-бактериал диареяларга нисбатан 4,2 ва 3,6 баробар кўп эканлиги аниқланди ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончли бўлди (80,8%/19,2% ва 78,3%/21,7% мос равишда, $P < 0,001$).

Salmonella spp. инфекцияларида моно ва микс-этиологияли диареялар орасида деярли фарқ кузатилмади ва кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончсиз эканлиги бўлди (53,8%, ва 46,2% мос равишда, $P > 0,05$). Аксинча, *Shigella spp.* кўзғатувчилари сабаб бўлган диареяларда микс-бактериал диареялар

моно-бактериал диареяларга нисбатан 2 баробар кўп кузатилиши аниқланди (66,7% ва 33,3% мос равишда, $P < 0,001$).

Умуман олганда, диаграмма маълумотлари *E. coli* ва *Campylobacter* бактериалари, кўпинча моно бактериал диареяларга, *Shigella* эса аксинча, кўпроқ ҳолларда микс этиологияли диареяларга сабаб бўлиши маълум бўлди. Шу сабабли, диарея этиологиясини аниқлашда комплекс лаборатор ёндашув зарурлигини асослайди.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, *E. coli* ва *Campylobacter* бактериалари, кўпинча моно бактериал диареяларга, *Shigella* эса аксинча, кўпроқ ҳолларда микс этиологияли диареяларга сабаб бўлар экан. Кузатувимиздаги беморларда диареяларнинг умумий тузилишида моновирусли диареяларнинг

улуши кам бўлиб (29,5%), монобактериал этиологияли диареяларнинг улуши (35,9%) унга нисбатан 1,2 баробар кўп бўлиши исботланди.

Адабиётлар рўйхати:

1. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, Almeida A, Viciani E, Stares MD, et al. A human gut bacterial genome and culture collection for improved metagenomic analyses. *Nat Biotechnol.* 2019;37(2):186–92.

2. Fotima Sh. Mamatmusaeva et al. The interaction of microflora with the human immune system and the analysis of measures to improve microflora// Eurasian journal of medical and natural sciences Innovative Academy Research Support Center, www.in-academy.uz/index.php/ejmns, 2025, 70-78 p.

3. Ибадова Г.А., Абдумаликов Х.И., Максудова Л.М., Ташпулатова Г.А. Динамика некоторых иммуноцитохимических показателей у детей с диареей. Сборник материалов международной научно-практической конференции “Здоровье и окружающая среда”, 5-6 де-

кабря г. Минск 2024, Стр 510-511.

4. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–47.

5. Kim CY, Lee M, Yang S, Kim K, Yong D, Kim HR, et al. Human reference gut microbiome catalog including newly assembled genomes from under-represented Asian metagenomes. *Genome Med.* 2021;13(1):134.

6. Ibadova G.A., Abdumalikov Kh.I. Parasitic diseases in children and acute diarrhea: spread and new trends. *International journal of medical sciences*; (2025): Vol. 5 No. 03.- P. 135-141. <https://www.academicpublishers.org/journals/index.php/ijms/article/view/3381>.

7. Fotima Sh. Mamatmusaeva, Muiyasar G. Mukhamedova. Dysbiosis of the Gut Microbiota: Etiology, Contemporary Diagnostic Approaches, and Treatment Strategies. *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2026, 16(3):1210-1217

РЕЗЮМЕ
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
ОСТРЫХ ДИАРЕЙ У
ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Мухамедова Муяссар Гафурджановна¹,
Маматмусаева Фотима
Шайдуллаевна²,

¹ *Военно-медицинский институт*
Университета военной безопасности и
обороны Республики Узбекистан,
² *Ташкентский государственный*
медицинский университета
mkomfo@mail.ru

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, диарея путешественников, военнослужащие, бактерии.

У военнослужащих нередко встречаются различные инфекционные заболевания, в том числе острые диареи. Заболевания, протекающие с диареей, относятся к числу наиболее значимых инфекционных болезней, представляющих серьёзную угрозу для служебной деятельности военнослужащих.

SUMMARY
ETIOLOGICAL STRUCTURE OF
ACUTE DIARRHEA IN MILITARY
PERSONNEL

Mukhamedova Muyassar
Gafurdzhanovna¹,
Mamatmusaeva Fotima
Shaydullaevna²,

¹*Medical Institute of the University of*
Military Security and Defense of the
Republic of Uzbekistan,
² *Tashkent State Medical University*
mkomfo@mail.ru

Keywords: acute intestinal infections, travelers' diarrhea, military personnel, bacteria.

Military personnel often experience various infectious diseases, including acute diarrhea. Diarrheal illnesses are among the most significant infectious diseases that pose a serious threat to the operational performance of military personnel.

УДК: 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА В СОЧЕТАНИИ С КОНТРИКАЛОМ НА ММП И ИММП В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Мухитдинова Камола Ойбековна²,
Алейник Владимир Алексеевич^{1,2},
Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна³,
Бабич Светлана Михайловна²

*Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики
Узбекистан¹*

*Андижанский государственный медицинский институт²
Ташкентский государственный медицинский университет³*

kamosha.muhitdinova@mail.ru

Ключевые слова: гепарин, клексан, контрикал, ММП-9, ИММП-1, ранние сроки беременности, невынашивание беременности.

Матриксная металлопротеиназа (ММП) разрушает белки внеклеточного матрикса (ВКМ) и участвует в изменениях гемодинамики матки, напрямую связанных с ремоделированием маточных сосудов. Ключевая роль ММП и её потенциальное взаимодействие с иммунным микроокружением в процессах имплантации эмбриона и гестационных патологиях, что может углубить понимание механизмов становления и сохранения физиологической беременности, а также открыть новые терапевтические подходы. Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (ИММП) - основной эндогенный регулятор активности ММП - действует путём связывания с ней в стехиометрическом соотношении 1:1. Весьма значимым представляется изучение роли ММП и её ингибитора в качестве биомаркеров и потенциальных мише-

ней для терапии заболеваний, ассоциированных с беременностью [3]. Повышенные сывороточные концентрации ММП-8, ММП-9 и ММП-10 коррелируют с возникновением самопроизвольного прерывания беременности. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что нарушение модуляции ММП может лежать в основе патогенеза спонтанных аборт [2]. Проведённые исследования показали, что при ранней потере беременности уровни сывороточных ММП выше по сравнению с нормально протекающей гестацией [8]. Равновесие в системе ММП:ИММП выступает важным компонентом физиологического течения беременности, тогда как его дисбаланс может ассоциироваться с высоким риском привычного невынашивания [1]. Концентрация матриксной металлопротеиназы 9 в сыворотке крови различалась в группе с угрозой

выкидыша и контрольной группе, причём повышенные уровни ММП-9 сопряжены с более высоким риском гибели плода [7]. Подъём уровней ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ИММП-1) во время беременности у женщин с отягощённым преморбидным фоном указывает на их участие в инициации плацентации. Достоверное повышение активности фермента тканевого протеолиза (ММП-9) на фоне снижения концентрации ИММП-1 в крови пациенток с угрозой прерывания беременности может расцениваться как признак нарушения гомеостаза внеклеточного матрикса [6]. Сывороточные уровни ММП-2 и ММП-9, наряду с неинвазивными и легко определяемыми показателями – индексами пульсации (PI) и резистентности (RI) кровотока в маточных артериях по данным ультразвукового исследования, – являются потенциальными прогностическими маркерами исхода привычного невынашивания беременности [5]. Результаты исследований продемонстрировали, что в случаях привычного невынашивания содержание ММП-9 было значительно повышено как в трофобластических, так и в децидуальных образцах [4]. Показано также, что гепарин обладает противовоспалительными свойствами – от модуляции транскрипции генов до изменения структуры/активности ферментов, включая ингибирование коллагенолитической активности смеси ММП-9/ММП-2 [9].

Цель исследования: изучить влияние не фракционированного гепарина и низкомолекулярного гепарина в сочетании с контрикалом на уровень матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в крови у женщин без ге-

нитальных инфекций, страдающих невынашиванием беременности.

Материал и методы. В исследование включено 120 женщин репродуктивного возраста, не имеющих генитальных инфекций и с эпизодами выкидышей до 12 недель. От всех участниц получено письменное информированное согласие. Пациентки были разделены на 6 групп в зависимости от схемы прегравидарной подготовки. 1-я группа (контрольная) состояла из 31 женщины, получавших стандартное лечение до наступления беременности. 2-ю группу сформировали 25 женщин, которым в прегравидарном периоде к стандартной терапии добавляли антибиотика – кларитромицин и доксициклин по 1 таблетке дважды в сутки в течение 15 дней. 3-ю группу составили 19 женщин, получавших наряду со стандартной терапией низкомолекулярный гепарин (НМГ – клексан) в дозе 20 мг один раз в день подкожно курсом 15 дней под контролем коагулограммы. В 4-ю группу вошли 16 женщин, которым в прегравидарном периоде на фоне стандартного лечения вводили НМГ (клексан) в дозе 20 мг один раз в сутки в течение 15 дней под контролем протромбинового индекса, а также контрикал в дозе 10 000 ЕД внутривенно. 5-ю группу составили 15 женщин, получавших в прегравидарный период на фоне стандартной терапии нефракционированный гепарин (НФГ – гепарин натрия) в дозе 5000 МЕ дважды в сутки курсом 10 дней под контролем коагулограммы. 6-я группа включила 14 женщин, которым в прегравидарном периоде проводили стандартную терапию в сочетании с НФГ и контрикалом. На прегравидарном этапе, а также на 6-й и 12-й неделях гестации

в сыворотке крови пациенток методом ИФА с использованием тест-систем «DRG» (Германия) определяли уровни матриксных металлопротеиназ (ММП-9) и ингибитора матриксных металлопротеиназ (ИММП-1).

Результаты и их обсуждение. Из результатов проведённых исследований было установлено, что у женщин 1 группы на 6 неделе беременности (Рис.) уровень ММП ($1,3 \pm 0,11$ нг/мл) в крови был достоверно выше ($p < 0,05$) до гестационного значения ($1,0 \pm 0,08$ нг/мл). К 12 неделе показатель значительно ($p < 0,001$) возрос до $1,6 \pm 0,13$ нг/мл относительно исходного уровня. Во второй группе на 6 неделе ММП ($1,4 \pm 0,12$ нг/мл) незначительно превышал исходный уровень ($p > 0,05$). На 12 неделе показатель составил $1,7 \pm 0,15$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,01$) выше до гестационного уровня. **В третьей группе** на 6 неделе ММП ($1,1 \pm 0,10$ нг/мл) несущественно превышал до гестационный уровень ($1,0 \pm 0,11$ нг/мл, $p > 0,05$). На 12 неделе показатель ($1,5 \pm 0,14$ нг/мл) был значительно выше значений до беременности ($p < 0,01$) и 6 недели ($p < 0,05$). **У женщин 4 группы** на 6 неделе ММП ($1,0 \pm 0,08$ нг/мл) незначительно превышал до гестационный уровень ($0,9 \pm 0,07$ нг/мл, $p > 0,05$), но был достоверно ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,01$) группах. На 12 неделе показатель ($1,3 \pm 0,11$ нг/мл) оказался достоверно выше исходного ($p < 0,01$) и уровня 6 недели ($p < 0,05$). **В 5 группе** уровень ММП ($0,7 \pm 0,06$ нг/мл) до беременности был достоверно ниже, чем в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,01$) группах. На 6 неделе ($0,9 \pm 0,07$ нг/мл) показатель существен-

но не отличался от до гестационного ($p > 0,05$), но был меньше результатов 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) групп. К 12 неделе ММП ($1,2 \pm 0,10$ нг/мл) достоверно повысился относительно исходного ($p < 0,05$) и оставался ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,01$) группах. **В 6 группе** до беременности ММП ($0,6 \pm 0,04$ нг/мл) был существенно ниже, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$ для обоих сравнений). На 6 неделе ($0,7 \pm 0,05$ нг/мл) показатель не изменился значительно относительно до гестационного периода ($p > 0,05$), но оставался достоверно ниже, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$). На 12 неделе ММП ($1,0 \pm 0,08$ нг/мл) оказался существенно больше исходного уровня ($p < 0,001$), достоверно выше, чем на 6 неделе ($p < 0,01$), и меньше по сравнению с результатами 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$).

У пациенток первой группы уровень ИММП в крови (Рис.) на 6 неделе ($0,5 \pm 0,04$ нг/мл) оказался достоверно ниже ($p < 0,001$) до беременности ($0,8 \pm 0,06$ нг/мл). К 12 неделе он снизился до $0,3 \pm 0,02$ нг/мл, что было существенно меньше как исходных значений ($p < 0,001$), так и показателей 6 недели ($p < 0,001$). Во второй группе ИММП на 6 неделе ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл) был значительно ниже ($p < 0,05$) до беременности ($0,7 \pm 0,05$ нг/мл). К 12 неделе ($0,2 \pm 0,01$ нг/мл) он оказался достоверно меньше как исходного уровня ($p < 0,05$), так и значений 6 недели ($p < 0,05$). В третьей группе ИММП на 6 неделе ($0,6 \pm 0,05$ нг/мл) достоверно снизился относительно до беременности ($0,9 \pm 0,08$ нг/мл, $p < 0,01$) и был ниже, чем во 2 группе ($p < 0,001$).

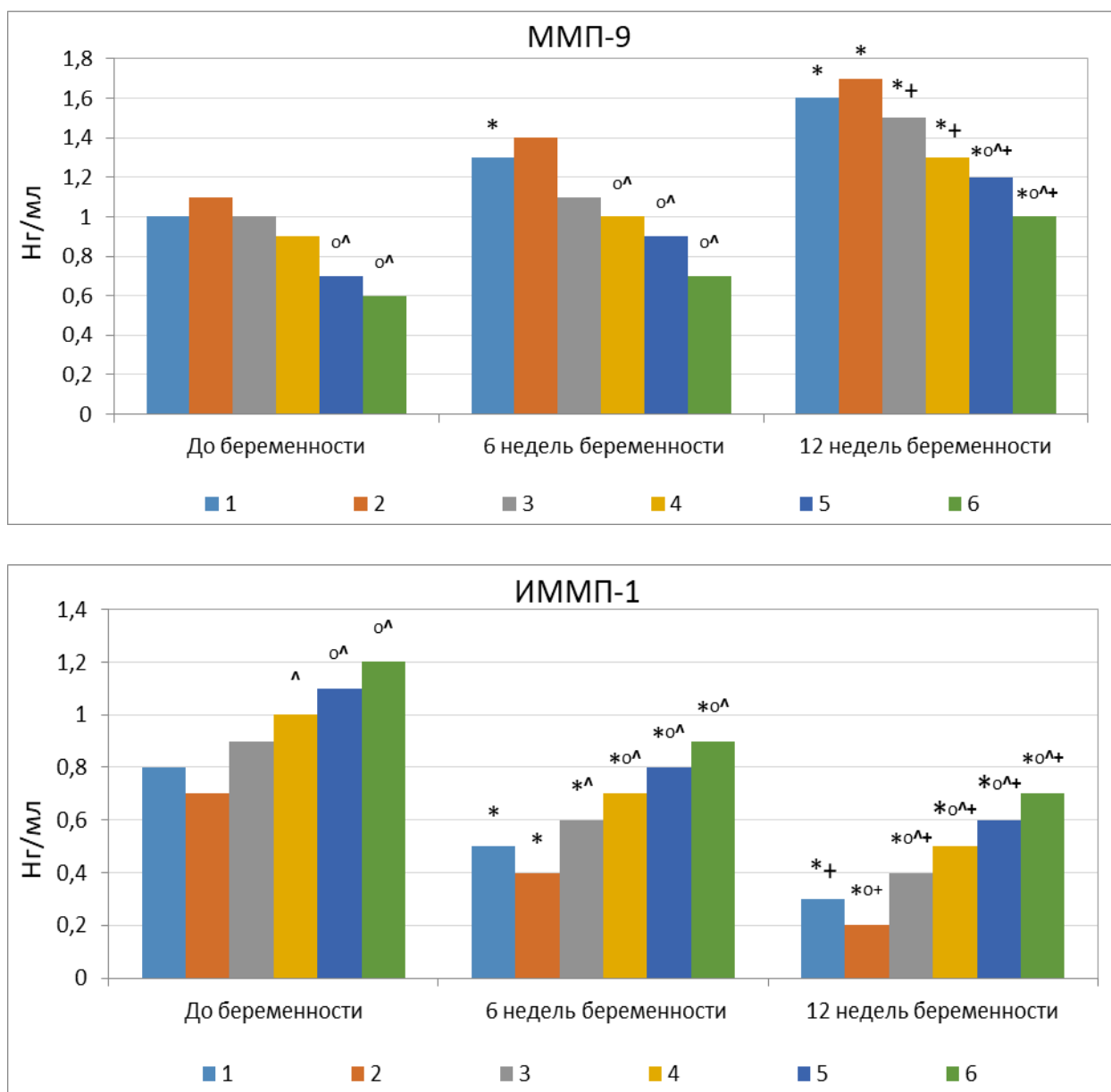


Рисунок. Влияние лечения на изменение показателей ММП-9, ИММП-1 в крови у женщин, имеющих выкидыши на ранних сроках беременности при отсутствии генитальных инфекций.

Примечание: стандартное лечение; 2 – стандартное лечение + прегравидарно антибиотики; 3 - стандартное лечение + прегравидарно НМГ- клексан; 4- стандартное лечение и прегравидарно НМГ – клексан + контрикал; 5 - стандартное лечение + прегравидарно НФГ - гепарин натрия; 6- стандартное лечение прегравидарно НФГ - гепарин + контрикал.

*- достоверно отличающиеся величины к показателям до беременности.

+ - достоверно отличающиеся величины к показателям группы до 6 недель беременности.

° - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы.

^ - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.

На 12 неделе ($0,4 \pm 0,02$ нг/мл) показател существенно уменьшился относительно исходного уровня ($p < 0,001$) и 6 недели ($p < 0,001$), но оставался достоверно выше, чем в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) группах. В четвертой группе ИММП на 6 неделе ($0,7 \pm 0,06$ нг/мл) был значимо ниже до беременности ($1,0 \pm 0,09$, $p < 0,05$), но выше, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й ($p < 0,001$) группах. К 12 неделе ($0,5 \pm 0,04$ нг/мл) показатель существенно снизился относительно исходного ($p < 0,001$) и 6 недели ($p < 0,05$), оставаясь выше результатов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$ для обоих сравнений). В пятой группе ИММП до беременности ($1,1 \pm 0,8$ нг/мл) был выше, чем в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) группах. На 6 неделе ($0,8 \pm 0,07$ нг/мл) показатель снизился относительно исходного ($p < 0,05$), но оставался выше результатов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). На 12 неделе ($0,6 \pm 0,03$ нг/мл) ИММП значимо уменьшился относительно до беременности ($p < 0,001$) и 6 недели ($p < 0,05$), превышая значения 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$). В шестой группе ИММП до беременности ($1,2 \pm 0,10$ нг/мл) был значимо выше, чем в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) группах. На 6 неделе ($0,9 \pm 0,08$ нг/мл) показатель существенно снизился относительно до гестационного уровня ($p < 0,05$) и был достоверно больше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,001$). К 12 неделе ($0,7 \pm 0,05$ нг/мл) ИММП оставался существенно ниже до беременности ($p < 0,001$) и достоверно выше результатов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$).

В целом у женщин, получавших только стандартную терапию (1 группа) без дополнительной прегравидарной подготовки, уже с 6 недели беременности наблюдается значимая ак-

тивация протеолитических процессов (рост ММП), которая прогрессирует к 12 неделе. Это указывает на недостаточность стандартного лечения для контроля системы «протеиназы-ингибиторы». Добавление антибиотиков (2 группа) до беременности не предотвращает роста ММП к 12 неделе, хотя на 6 неделе повышение ещё незначимо. К концу первого триместра протеолитическая активность становится выраженной, что свидетельствует о низкой эффективности данного подхода для стабилизации баланса ММП/ИММП. Применение низкомолекулярного гепарина – клексана (3 группа) до беременности позволяет отсрочить и умеренно ограничить рост ММП: на 6 неделе повышение ещё незначимо, однако к 12 неделе протеолиз всё же активизируется, хотя и менее выражено, чем в группах 1 и 2. Комбинация НМГ с ингибитором протеаз контрикалом (4 группа) значительно эффективнее сдерживает рост ММП: на 6 неделе уровень практически не отличается от догестационного и достоверно ниже, чем в группах 1–2. К 12 неделе повышение ММП минимально среди всех групп, что приближает динамику к физиологической. Нефракционированный гепарин (НФГ) в 5 группе до беременности обеспечивает более низкий исходный уровень ММП и замедляет его рост в гестации. Однако к 12 неделе протеолиз всё же нарастает, хотя и остаётся ниже, чем в группах без контрикала. Эффект НФГ уступает комбинациям с контрикалом. Сочетание НФГ с контрикалом (6 группа) даёт наилучший результат: самый низкий исходный уровень ММП, отсутствие значимого роста на 6 неделе и минимальное повышение к 12 неделе ($1,0$ нг/мл). При этом динамика наибо-

лее близка к физиологической норме, где повышение ММП выражено слабо.

На фоне стандартной терапии (1 группа) наблюдается наиболее резкое и прогрессирующее падение уровня ингибиторов (ИММП) к 12 неделе, что усугубляет дисбаланс в сторону протеолиза и является неблагоприятным

признаком. Добавление антибиотиков (2 группа) не предотвращает глубокого снижения ИММП; напротив, к 12 неделе уровень ингибиторов становится крайне низким, что сопряжено с максимальной протеолитической активностью. В 3 группе (стандартное лечение + прегравидарно НМГ – клексан) НМГ умеренно замедляет падение ИММП, на 6 неделе уровень выше, чем во 2 группе, на 12 неделе – выше, чем в группах 1 и 2, но всё же значительно ниже исходного. Полного сохранения ингибиторной активности не достигается. Комбинация НМГ с контрикалом (4 группа) наиболее эффективно сохраняет уровень ИММП, на 6 и 12 неделях он достоверно выше, чем в группах 1–2. Это указывает на частичное восстановление ингибиторного потенциала, что приближается к физиологической динамике. В 5 группе (стандартное лечение + прегравидарно НФГ – гепарин натрия) НФГ до беременности повышает исходный резерв ИММП. В гестации падение ингибиторов происходит, но остаётся менее глубоким, чем в группах 1–2. Однако к 12 неделе уровень ИММП (0,6 нг/мл) всё же значительно снижается, что хуже, чем в группах с контрикалом (4 и 6). Сочетание НФГ с контрикалом (6 группа) даёт наилучшие показатели ИММП: самый высокий исходный уровень (1,2 нг/мл), наиболее медленное и минимальное снижение в гестации (0,9 на 6 неделе, 0,7 на 12 не-

деле). Это максимально приближено к физиологической беременности, при которой снижение ИММП должно быть наименее выраженным.

Выводы. Стандартное лечение без дополнительной прегравидарной подготовки не предотвращает неблагоприятные изменения ММП-9 и ИММП-1, что обосновывает необходимость более активных схем у женщин с ранними выкидышами. Антибиотики прегравидарно при отсутствии генитальных инфекций не имеют патогенетического обоснования и даже ухудшают баланс ИММП-1, поэтому их применение в данной когорте нецелесообразно. НМГ (клексан) эффективен, но уступает НФГ (гепарину натрия) в контроле ММП-9 и сохранении ИММП-1, что может быть связано с различиями в связывании с факторами роста и внеклеточным матриксом. Добавление контрикала к любому гепарину значительно улучшает оба показателя, особенно ИММП-1, что указывает на роль ингибиторов протеаз в стабилизации системы ингибиторов металлопротеиназ. Наиболее эффективная схема – стандартное лечение + прегравидарно НФГ (гепарин натрия) + контрикал, так как она обеспечивает наименьший подъём ММП-9 и наименьшее падение ИММП-1, приближая профиль к физиологической норме и потенциально снижая риск ранних выкидышей. Таким образом, у женщин с привычным ранним невынашиванием без генитальных инфекций патогенетически обоснованной является прегравидарная подготовка, направленная на модуляцию системы матриксных металлопротеиназ, с предпочтительным использованием комбинации НФГ и контрикала.

Список литературы:

1. Amalinei, C., Căruntu, I. D., Giușcă, S. E., & Balan, R. A. Complex Mechanisms of Matrix Metalloproteinases Involvement in Endometrial Physiology and Pathology—An Update // *Proteases in Human Diseases*. – Singapore : Springer Singapore, 2017. – С. 41-67.
2. Castruita-De la Rosa, C., Garza-Veloz, I., Delgado-Enciso, I., Olivas-Chavez, J. C., Cardenas-Vargas, E., Rodriguez-Sanchez, I. P., ... & Martinez-Fierro, M. L. Spontaneous abortion is preceded by an altered serum concentration of matrix metalloproteinases // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – Т. 33. – №. 24. – С. 4108-4116.
3. Jing, M., Chen, X., Qiu, H., He, W., Zhou, Y., Li, D., ... & Liu, A. Insights into the immunomodulatory regulation of matrix metalloproteinase at the maternal-fetal interface during early pregnancy and pregnancy-related diseases // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Т. 13. – С. 1067661.
4. Karachrysafi, S., Georgiou, P., Kavvadas, D., Papafotiou, F., Isaakidou, S., Grammatikakis, I. E., & Papamitsou, T. Immunohistochemical study of MMP-2, MMP-9, EGFR and IL-8 in decidual and trophoblastic specimens of recurrent pregnancy loss cases // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2023. – Т. 36. – №. 1. – С. 2218523.
5. Li, H., Ding, L., Ding, J., & Huang, F. The Influence of CD40/CD40L, MMP2/ MMP9 on Uterine Artery Blood Flow and Their Expression in Recurrent Miscarriage // *Alternative Therapies in Health & Medicine*. – 2025. – Т. 31. – №. 1. С 222-226.
6. Loskutova, I. V., Marichereda, V. G., Moskalenko, T. I., Bichevska, R. G., & Bykova, N. A. Diagnostic importance of metalloproteinase activity in the pregravid period and during pregnancy in women with a history of hepatobiliary diseases // *ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL*. – 2023. – Т. 185. – №. 4 – С. 52-56.
7. Maki M. S., Ali M. S., Rawi H. Z. The association of matrix metalloproteinase-9 and fetal fibronectin in the first trimester threatened miscarriage // *Immunopathologia Persa*. – 2024. – Т. 10. – №. 2. – С. e40644-e40644.
8. Nissi R., Santala M., Talvensaari-Mattila A. The serum levels of circulating matrix metalloproteinase MMP-9, MMP-2/ TIMP-2 complex and TIMP-1 do not change significantly during normal pregnancy: a pilot study // *BMC Research Notes*. – 2021. – Т. 14. – №. 1. – С. 31.
9. Trentini, A., Rosta, V., Manfrinato, M. C., Hanau, S., Dallochio, F. P. F., & Bellini, T. Low Molecular Weight Heparin as inhibitor of gelatinases: possible anti-inflammatory role // *Proceedings of PROTEINE 2016– Dissecting Biological Complexity at the Molecular Level*. – Proteine 2016, 2016. – С. 98-98

REZUME

**GENITAL INFEKSIYALAR MAVJUD BO'LMAGAN
HOLATDA HOMILADORLIKNING ERTA
MUDDATLARIDA GEPARIN VA KLEKSANNING
KONTRIKAL BILAN BIRGALIKDAGI MMP VA
IMMP GA BO'LGAN TA'SIRI**

**Muxitdinova Kamola Oybekovna²
Aleynik Vladimir Alekseyevich^{1,2}
Najmutdinova Dilbar Kamariddinovna³
Babich Svetlana Mixaylovna²**

*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi Inson
immunologiyasi va genomikasi instituti Andijon filiali¹
Andijon davlat tibbiyot instituti²
Toshkent davlat tibbiyot universiteti³
kamosha.muhitdinova@mail.ru*

Kalit so'zlar: *geparin, kleksan, kontrikal, MMP-9, IMMP-1, homiladorlikning erta muddatlari, homila tushishi.*

Ushbu tadqiqotda genital infeksiyalar mavjud bo'lmagan holatda homiladorlikning erta muddatlarida geparin va kleksanning kontrikal bilan birgalikdagi MMP-9 hamda IMMP-1 ko'rsatkichlariga ta'siri o'rganildi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, qo'shimcha pregravidar tayyorgarliksiz standart davolash MMP-9 va IMMP-1 darajasidagi noqulay o'zgarishlarning oldini olmasligi aniqlanib, bu odatiy erta homila yo'qotilishi kuzatiladigan ayollarda yanada faol profilaktik davolash sxemalarini qo'llash zarurligini ko'rsatdi. Genital infeksiyalar bo'lmagan hollarda pregravidar bosqichda antibiotiklarni qo'llash patogenetik jihatdan asoslanmaganligi hamda IMMP-1 muvozanatining yanada buzilishiga olib kelishi mumkinligi sababli, ushbu bemorlar guruhida antibiotiklardan foydalanish maqsadga muvofiq emasligi qayd etildi. Past molekulyar geparin (kleksan) ijobiy terapevtik ta'sir ko'rsatgan bo'lsa-da, MMP-9 nazorati va IMMP-1 darajasini saqlab qolish bo'yicha fraksiyalanmagan geparindan (natriy geparini) samaradorlik jihatidan pastroq natija berdi. Bu holat ularning o'sish omillari va hujayradan tashqari matriks komponentlari bilan o'zaro ta'siridagi farqlar bilan izohlanishi mumkin. Shunday qilib, genital infeksiyalar kuzatilmaydigan, odatiy erta homila yo'qotilishi mavjud ayollarda matriks metalloproteinazalar tizimini modulyatsiya qilishga qaratilgan pregravidar tayyorgarlik patogenetik jihatdan asoslangan bo'lib, bunda fraksiyalanmagan geparin va kontrikal kombinatsiyasidan foydalanish maqsadga muvofiq hisoblanadi.

SUMMARY

**THE EFFECT OF HEPARIN AND
CLEXANE IN COMBINATION WITH
CONTRICAL ON MMP AND UTIMAL
IMP IN EARLY PREGNANCY IN THE
ABSENCE OF GENITAL INFECTIONS**

**Mukhitdinova Kamola Oybekovna²
Aleynik Vladimir Alekseevich^{1,2}
Najmutdinova Dilbar
Kamariddinovna³
Babich Svetlana Mikhailovna²**

*Andijan branch of the Institute of Human
Immunology and Genomics of the
Academy of Sciences of the Republic of
Uzbekistan¹*

*Andijan State Medical Institute²
Tashkent State Medical University³
kamosha.muhitdinova@mail.ru*

Keywords: *heparin, clexane, contrical, MMP-9, IMMP-1, early pregnancy, miscarriage.*

This study examined the effect of heparin and clexane in combination with contrical on MMP and UTIMAL IMP in early pregnancy in the absence of genital infections. It was concluded that standard treatment without additional preconception preparation does not prevent adverse changes in MMP-9 and UTIMAL-1, which justifies the need for more active regimens in women with early miscarriages. Preconception antibiotics in the absence of genital infections have no pathogenetic justification and even worsen the IMMP-1 balance, so their use in this cohort is inappropriate. LMWH (Clexane) is effective but inferior to UFH (sodium heparin) in controlling MMP-9 and preserving IMMP-1, which may be due to differences in binding to growth factors and the extracellular matrix. Thus, in women with recurrent early miscarriage without genital infections, preconception therapy aimed at modulating the matrix metalloproteinase system, preferably using a combination of UFH and Contrical, is pathogenetically justified.

УДК 616.61-036.12-053.2:615.371:612.017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нурматова Нодира Санжаровна,
Ашурова Дилфуза Ташпулатовна

Ташкентский государственный медицинский университет
nadiraakbarova@gmail.com

Ключевые слова: хроническая болезнь почек у детей, вакцинация, иммунный ответ, серопротекция, лимфоциты, цитокины, иммунодефицит, предикторы эффективности, стадии ХБП, педиатрическая нефрология.

Актуальность. Хроническая болезнь почек является одной из наиболее серьезных медико-социальных проблем современной педиатрии. По данным глобального регистра ESPN/ERA-EDTA, распространённость ХБП среди детского населения составляет от 15 до 74,7 случаев на миллион детского населения в зависимости от региона, при этом отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости во всех возрастных группах [Harambat J. et al., 2012]. Прогрессирующее снижение функции почек неизбежно сопровождается формированием уремической иммунопатии – комплексного нарушения как врождённого, так и адаптивного иммунитета, включающего дисфункцию нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов [Betjes M.G., 2013]. Это обстоятельство принципиально важно с клинической точки зрения, поскольку инфекционные осложнения занимают второе место среди причин смертности пациентов с ХБП после сердечно-сосудистых

заболеваний, а у детей нередко выходят на первое место.

Вакцинация рассматривается как ключевой инструмент снижения инфекционной заболеваемости у иммунокомпromетированных пациентов, в том числе у детей с ХБП. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у данной категории больных иммунный ответ на вакцинацию существенно снижен. В частности, работы Neu А.М. и соавторов (2008) показали, что у детей на диализе серопротекция после вакцинации против гепатита В достигается лишь в 50–60% случаев по сравнению с 95–98% у здоровых детей. Аналогичные данные получены в отношении пневмококковой и гриппозной вакцин: у пациентов с ХБП III–V стадий уровень защитных антител после иммунизации достоверно ниже, а продолжительность иммунологической памяти значительно сокращена [Furth S.L. et al., 2009]. Эти факты диктуют необходимость разработки дифференцированных схем вак-

цинации с учётом стадии заболевания и иммунологического статуса пациента.

Особую актуальность приобретает изучение конкретных иммунологических параметров, которые могут служить предикторами эффективности вакцинации у детей с ХБП. В ряде зарубежных исследований показано, что исходный уровень CD4⁺ Т-лимфоцитов, соотношение CD4⁺/CD8⁺, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) коррелируют с величиной поствакцинального антигенового ответа [Eleftheriadis T. et al., 2011]. Однако большинство подобных исследований проведено у взрослых пациентов, тогда как педиатрические данные остаются крайне ограниченными, особенно применительно к ранним стадиям ХБП. Кроме того, в литературе практически отсутствуют сведения о предикторах вакцинального ответа у детей из Центральноазиатского региона, где структура этиологии ХБП и сопутствующая патология существенно отличаются от западных популяций.

В Республике Узбекистан проблема вакцинации детей с ХБП приобретает особую значимость в связи с высокой распространённостью хронических гломерулонефритов, врождённых аномалий развития мочевыводящих путей и вторичных нефропатий, формирующихся на фоне инфекционных заболеваний. По данным отдела нефрологии НДМЦ, ежегодно под наблюдением находится более 300 детей с различными стадиями ХБП, из которых значительная часть нуждается в коррекции иммунизационного статуса. Отсутствие чётких иммунологических критериев для оценки готовности пациента

к вакцинации и прогнозирования её эффективности существенно затрудняет принятие клинических решений. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела путём комплексного анализа иммунологических маркеров у детей с ХБП на разных стадиях заболевания.

Целью настоящего исследования явилось определение иммунологических маркеров, предсказывающих эффективность вакцинации у детей с хронической болезнью почек на различных стадиях заболевания, а также установление пороговых значений данных показателей для оптимизации индивидуальных схем иммунизации.

Материалы и методы исследования: Проспективное исследование проводилось на базе Национального детского медицинского центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент) в период с января 2024 по декабрь 2025 года. В исследование были включены 98 детей в возрасте от 3 до 17 лет с верифицированным диагнозом «хроническая болезнь почек», установленным в соответствии с критериями KDIGO 2012. Диагноз ХБП устанавливался при наличии структурных или функциональных нарушений почек продолжительностью более 3 месяцев, подтверждённых клинико-лабораторными и инструментальными методами.

Критерии включения: возраст от 3 до 17 лет включительно; верифицированный диагноз ХБП I–V стадий; отсутствие острых инфекционных заболеваний в течение 4 недель до включения в исследование; отсутствие противопоказаний к вакцинации; наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей.

Критерии исключения: первичные иммунодефицитные состояния; ВИЧ-инфекция; онкологические заболевания; приём иммуносупрессивных препаратов в высоких дозах (преднизолон более 2 мг/кг/сут в течение более 2 недель на момент вакцинации); острые аллергические реакции в анамнезе на компоненты применяемых вакцин.

Все включённые пациенты были распределены на пять групп в соответствии со стадией ХБП, определённой на основании расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца:

- Группа 1 (ХБП I стадия): рСКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м², n = 22

- Группа 2 (ХБП II стадия): рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², n = 24

- Группа 3 (ХБП III стадия): рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², n = 21

- Группа 4 (ХБП IV стадия): рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м², n = 18

- Группа 5 (ХБП V стадия): рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или диализ, n = 13

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей сопоставимого возраста и пола, не имеющих хронических заболеваний.

Забор венозной крови осуществлялся в утренние часы натощак. Иммунологическое обследование проводилось дважды: непосредственно перед вакцинацией (исходный уровень) и через 4 недели после завершения курса вакцинации. Субпопуляционный анализ лимфоцитов выполнялся методом проточной цитофлуориметрии на приборе BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США) с использованием панели моноклональных антител: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD16⁺/CD56⁺ (NK-клетки),

CD25⁺, CD127⁻ (регуляторные Т-клетки). Результаты выражались в абсолютных числах (клеток/мкл) и процентном соотношении. Определение цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ФНО- α , интерферон- γ) проводилось методом мультиплексного иммуноанализа на платформе Luminex MAGPIX (Luminex Corporation, США) с использованием наборов Bio-Plex Pro Human Cytokine (Bio-Rad, США). Нижний предел обнаружения составлял 0,2–3,2 пг/мл в зависимости от аналита.

Всем пациентам проводилась вакцинация по следующей схеме:

- Гепатит В: рекомбинантная вакцина Engerix-B (GSK) – 3 дозы по схеме 0–1–6 месяцев; пациентам на диализе вводилась двойная доза (40 мкг);

- Пневмококковая инфекция: конъюгированная вакцина PCV13 (Prevenar 13, Pfizer) – 1–2 дозы в зависимости от предшествующей иммунизации;

- Грипп: инактивированная вакцина Vaxigrip Tetra (Sanofi Pasteur) – 1 доза.

Результаты и обсуждение. Среди 98 включённых пациентов мальчики составили 54,1% (n = 53), девочки – 45,9% (n = 45). Медиана возраста в общей выборке составила 10,4 [6,8; 14,2] года. Основными нозологическими формами, приведшими к развитию ХБП, явились: хронический гломерулонефрит – 31,6% (n = 31), врождённые аномалии развития почек и мочевыводящих путей (САКУТ) – 28,6% (n = 28), наследственные нефропатии (синдром Альпорта, поликистоз) – 15,3% (n = 15), вторичные нефропатии (диабетическая, волчаночная) – 13,3% (n = 13), другие причины – 11,2% (n = 11). Группы были сопоставимы по половозрастному составу (p > 0,05). Пациенты V ста-

дии ($n = 13$) получали заместительную почечную терапию: гемодиализ – 8 детей, перитонеальный диализ – 5 детей.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови выявил прогрессивное снижение абсолютного числа $CD3^+$, $CD4^+$ Т-лимфоцитов и НК-клеток по мере нарастания стадии ХБП. Наиболее выраженные из-

менения зафиксированы у пациентов IV и V стадий. Соотношение $CD4^+/CD8^+$ снижалось с $2,1 \pm 0,3$ в группе I до $1,2 \pm 0,2$ в группе V ($p < 0,001$). Доля регуляторных Т-клеток ($CD4^+CD25^+CD127^-$), напротив, достоверно возрастала с увеличением стадии ХБП, что свидетельствует об активации иммуносупрессивных механизмов.

Таблица 1.

Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у детей с ХБП в зависимости от стадии заболевания ($M \pm SD$)

Показатель	Контроль (n=30)	ХБП I (n=22)	ХБП II (n=24)	ХБП III (n=21)	ХБП IV (n=18)	ХБП V (n=13)	P
$CD3^+$, кл/мкл	1820 ± 210	1750 ± 195	$1620 \pm 184^*$	1430 ± 201	1180 ± 176	$940 \pm 152^{**}$	$<0,001$
$CD4^+$, кл/мкл	1050 ± 145	980 ± 138	$890 \pm 127^*$	740 ± 119	580 ± 108	$430 \pm 96^{**}$	$<0,001$
$CD8^+$, кл/мкл	510 ± 87	490 ± 82	480 ± 79	460 ± 74	440 ± 71	$390 \pm 68^*$	0,032
$CD4^+/CD8^+$	$2,1 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2^{**}$	$<0,001$
$CD19^+$, кл/мкл	380 ± 65	360 ± 61	$320 \pm 58^*$	270 ± 52	210 ± 47	$160 \pm 39^{**}$	$<0,001$
НК-клетки, кл/мкл	290 ± 54	275 ± 51	248 ± 47	$210 \pm 43^*$	168 ± 38	132 ± 31	$<0,001$
Treg, %	$5,2 \pm 0,8$	$5,8 \pm 0,9$	$6,4 \pm 1,0^*$	$7,9 \pm 1,2$	$9,6 \pm 1,4$	$11,8 \pm 1,7^{**}$	$<0,001$

$p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; $**p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные согласуются с результатами исследования Litjens N.H. и соавторов (2006), которые продемонстрировали прогрессивное снижение числа наивных $CD4^+$ Т-клеток и нарастание доли терминально дифференцированных эффекторных клеток памяти по мере прогрессирования уремии. Накопление регуляторных Т-клеток при ХБП, по всей видимости, является адаптивным механизмом, ограничивающим системное воспаление, однако одновременно подавляет

эффективный иммунный ответ на вакцинные антигены [Meijers R.W. et al., 2012].

Анализ цитокинового профиля выявил характерную для уремии провоспалительную поляризацию иммунного ответа с одновременным нарастанием иммуносупрессивных медиаторов. Уровни ИЛ-6 и ФНО- α прогрессивно возрастали с увеличением стадии ХБП, достигая максимальных значений в группе V. Концентрация ИЛ-10 также нарастала, что отражает активацию

регуляторных механизмов. Уровень ответа, критически важного для формирования интерферона- γ (ИФН- γ), напротив, снижался, что свидетельствует об угнетении Th1-зависимого иммунного

Таблица 2.

Цитокиновый профиль у детей с ХБП в зависимости от стадии заболевания, Ме [Q1; Q3], пг/мл

Цитокин	Контроль (n=30)	ХБП I (n=22)	ХБП II (n=24)	ХБП III (n=21)	ХБП IV (n=18)	ХБП V (n=13)	p
ИЛ-2	4,8 [3,9; 5,7]	4,5 [3,6; 5,4]	3,9 [3,1; 4,8]*	3,1 [2,4; 3,9]	2,4 [1,8; 3,1]	1,7 [1,2; 2,4]**	<0,001
ИЛ-6	3,2 [2,4; 4,1]	5,8 [4,6; 7,2]*	9,4 [7,8; 11,6]	15,7 [13,2; 18,4]	24,3 [20,8; 28,1]	38,6 [32,4; 44,9]	<0,001
ИЛ-10	2,9 [2,1; 3,8]	4,1 [3,2; 5,0]*	6,3 [5,1; 7,6]	9,8 [8,2; 11,5]	14,2 [12,0; 16,8]	19,7 [16,4; 23,1]	<0,001
ИЛ-17А	6,4 [5,2; 7,8]	8,9 [7,4; 10,5]*	12,4 [10,6; 14,3]	16,8 [14,2; 19,6]	14,1 [11,8; 16,5]	10,3 [8,6; 12,1]	<0,001
ФНО- α	5,1 [4,0; 6,3]	8,4 [7,0; 9,9]	13,6 [11,8; 15,5]	21,4 [18,7; 24,2]	31,8 [27,6; 36,1]	44,7 [38,9; 51,2]**	<0,001
ИФН- γ	18,4 [15,6; 21,3]	16,2 [13,8; 18,7]	13,1 [11,0; 15,4]*	9,8 [8,1; 11,6]	6,4 [5,2; 7,8]	4,1 [3,2; 5,3]**	<0,001

p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; **p < 0,01 по сравнению с контрольной группой.

Обращает на себя внимание нелинейная динамика ИЛ-17А: его уровень нарастал до III стадии ХБП, а затем снижался, что может отражать истощение Th17-клеток при выраженной уремии. Снижение ИФН- γ при прогрессировании ХБП является критически важным с точки зрения вакцинации, поскольку именно этот цитокин обеспечивает активацию макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов, необходимых для формирования эффективного противои инфекционного иммунитета [Eleftheriadis T. et al., 2011].

Оценка серопротекции через 4 недели после завершения вакцинации выявила выраженную стадийную зависимость иммунного ответа. Наиболее значительное снижение серопротекции отмечалось при вакцинации против гепатита В, что согласуется с данными литературы о низкой иммуногенности этой вакцины у пациентов с уремией.

Таблица 3.

**Показатели серопротекции у детей с ХБП после вакцинации
(% пациентов, достигших защитного уровня антител)**

Вакцина	Контроль (n=30)	ХБП I (n=22)	ХБП II (n=24)	ХБП III (n=21)	ХБП IV (n=18)	ХБП V (n=13)
Гепатит В (anti-HBs \geq 10 МЕ/л)	96,7%	90,9%	79,2%*	61,9%	44,4%	30,8%**
Пневмококк (\geq 0,35 мкг/мл, \geq 5 серотипов)	93,3%	86,4%	75,0%*	57,1%	38,9%	23,1%**
Грипп (титр \geq 1:40)	90,0%	86,4%	70,8%*	52,4%	33,3%	15,4%**

$p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (критерий χ^2); ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о том, что уже начиная со II стадии ХБП наблюдается статистически значимое снижение серопротекции, которое прогрессирует по мере нарастания почечной недостаточности. У пациентов V стадии серопротекция после вакцинации против гриппа составила лишь 15,4%, что делает стандартные схемы вакцинации явно недостаточными для данной категории больных. Эти результаты согласуются с данными Furth S.L. и соавторов (2009), а также с метаанализом Krueger K.M. и Ison M.G. (2022), показавшим, что снижение рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² является независимым предиктором

неадекватного поствакцинального ответа.

Для выявления иммунологических параметров, достоверно коррелирующих с поствакцинальным антительным ответом, был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Наиболее сильные корреляции с уровнем anti-HBs после вакцинации против гепатита В были выявлены для следующих показателей: абсолютное число CD4⁺ Т-лимфоцитов ($r = 0,74$; $p < 0,001$), уровень ИФН- γ ($r = 0,68$; $p < 0,001$), соотношение CD4⁺/CD8⁺ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), уровень ИЛ-10 ($r = -0,57$; $p < 0,001$), доля регуляторных Т-клеток ($r = -0,52$; $p < 0,001$).

Таблица 4.

Корреляция иммунологических показателей с уровнем поствакцинальных антител (коэффициент Спирмена)

Иммунологический показатель	Anti-HBs (гепатит В)	Антитела к пневмококку	Антитела к гриппу
CD4 ⁺ (абс.), кл/мкл	r = 0,74	r = 0,71	r = 0,69**
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	r = 0,61	r = 0,58	r = 0,55**
CD19 ⁺ (абс.), кл/мкл	r = 0,58	r = 0,62	r = 0,54**
ИФН-γ, пг/мл	r = 0,68	r = 0,65	r = 0,72**
ИЛ-2, пг/мл	r = 0,52	r = 0,49	r = 0,56**
ИЛ-6, пг/мл	r = -0,48	r = -0,44	r = -0,46**
ИЛ-10, пг/мл	r = -0,57	r = -0,53	r = -0,55**
ФНО-α, пг/мл	r = -0,44	r = -0,41*	r = -0,43
Treg, %	r = -0,52	r = -0,49	r = -0,51**
IgG, г/л	r = 0,46	r = 0,51	r = 0,43**

p < 0,05; **p < 0,01.

ROC-анализ позволил определить пороговые значения наиболее информативных предикторов. Для абсолютного числа CD4⁺ Т-лимфоцитов пороговое значение, обеспечивающее наилучшее соотношение чувствительности и специфичности в отношении дости-

жения серопротекции после вакцинации против гепатита В, составило 650 кл/мкл (AUC = 0,84; чувствительность 78,3%; специфичность 82,1%). Для ИФН-γ пороговое значение составило 8,5 пг/мл (AUC = 0,81; чувствительность 75,6%; специфичность 79,4%).

Таблица 5.

Пороговые значения иммунологических предикторов эффективности вакцинации у детей с ХБП (ROC-анализ)

Показатель	Пороговое значение	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	95% ДИ AUC
CD4 ⁺ , кл/мкл	≥ 650	0,84	78,3	82,1	0,76–0,91
ИФН-γ, пг/мл	≥ 8,5	0,81	75,6	79,4	0,73–0,89
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	≥ 1,5	0,78	72,4	76,8	0,70–0,86
ИЛ-10, пг/мл	≤ 8,0	0,75	70,1	74,3	0,67–0,83
CD19 ⁺ , кл/мкл	≥ 250	0,73	68,9	72,6	0,65–0,81

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал. Критерий эффективности – достижение серопротекции после вакцинации против гепатита В (anti-HBs ≥ 10 МЕ/л).

Полученные пороговые значения имеют важное практическое значение. Пациенты с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов ниже 650 кл/мкл и/или уровнем ИФН-γ ниже 8,5 пг/мл относятся к группе высокого риска неадекватного поствакцинального ответа и нуждаются в применении усиленных схем вакцинации (увеличение дозы, дополнительные бустерные введения, использование адъювантных вакцин). Аналогичный подход предлагается в рекомендациях KDIGO 2022 для пациентов на диализе, однако настоящее исследование впервые демонстрирует применимость данной стратегии уже начиная со II–III стадии ХБП.

Важно отметить, что выявленные предикторы отражают как гуморальное (CD19⁺, IgG), так и клеточное (CD4⁺, ИФН-γ) звено иммунного ответа, что подчёркивает комплексный характер иммунодефицита при ХБП. Снижение ИЛ-2 при прогрессировании ХБП, зафиксированное в настоящем исследовании, вероятно, является одним из ключевых механизмов нарушения пролиферации антигенспецифических лимфоцитов после вакцинации, что согласуется с данными Eleftheriadis T. и соавторов (2011). Накопление ИЛ-10 и регуляторных Т-клеток, по всей видимости, дополнительно подавляет эффекторный иммунный ответ, создавая условия для толерантности к вакцинным антигенам.

Вывод. Проведённое исследование позволило установить, что у детей с хронической болезнью почек формируется прогрессивный иммунодефицит, затрагивающий как клеточное, так и гуморальное звено иммунной системы, выраженность которого нарастает

параллельно со стадией заболевания. Уже на II стадии ХБП отмечается статистически значимое снижение абсолютного числа CD4⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺ В-лимфоцитов и NK-клеток, нарастание провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α) при одновременном снижении ИФН-γ и ИЛ-2, а также увеличение доли регуляторных Т-клеток. Эти изменения прогрессируют по мере нарастания почечной недостаточности и достигают максимальной выраженности у пациентов V стадии, находящихся на заместительной почечной терапии. Показатели серопротекции после вакцинации против гепатита В, пневмококковой и гриппозной инфекций достоверно снижаются начиная со II стадии ХБП и составляют у пациентов V стадии лишь 30,8%, 23,1% и 15,4% соответственно, что в 3–6 раз ниже, чем в контрольной группе. Наиболее значимыми иммунологическими предикторами эффективности вакцинации являются абсолютное число CD4⁺ Т-лимфоцитов (пороговое значение ≥ 650 кл/мкл, AUC = 0,84), уровень ИФН-γ ($\geq 8,5$ пг/мл, AUC = 0,81), соотношение CD4⁺/CD8⁺ ($\geq 1,5$, AUC = 0,78), концентрация ИЛ-10 ($\leq 8,0$ пг/мл, AUC = 0,75) и абсолютное число CD19⁺ В-лимфоцитов (≥ 250 кл/мкл, AUC = 0,73). Включение данных параметров в алгоритм предвакцинального обследования детей с ХБП позволит идентифицировать пациентов с высоким риском неадекватного поствакцинального ответа и своевременно назначить им усиленные схемы иммунизации, что будет способствовать снижению инфекционной заболеваемости и улучшению прогноза в данной группе больных.

Список литературы

1. Betjes M.G. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease // *Nature Reviews Nephrology*. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 255–265. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.44>
2. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Liakopoulos V., Kartsios C., Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients // *Seminars in Dialysis*. – 2011. – Vol. 20, № 5. – P. 440–451. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00283.x>
3. Furth S.L., Neu A.M., Sullivan E.K., Gensler G., Tejani A., Fivush B.A. Immunization practices in children with renal disease: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 443–446. <https://doi.org/10.1007/BF00887108>
4. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children // *Pediatric Nephrology*. – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 363–373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney International Supplements*. – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
6. Krueger K.M., Ison M.G., Ghossein C. Practical guide to vaccination in all stages of CKD, including patients treated by dialysis or kidney transplantation // *American Journal of Kidney Diseases*. – 2022. – Vol. 75, № 3. – P. 417–425. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.014>
7. Litjens N.H., Huisman M., van den Dorpel M., Betjes M.G. Impaired immune responses and antigen-specific memory CD4+ T cells in hemodialysis patients // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 1483–1490. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007090971>
8. Meijers R.W., Litjens N.H., de Wit E.A., Langerak A.W., van der Spek A., Baan C.C., Weimar W., Betjes M.G. Uremia causes premature ageing of the T cell compartment in end-stage renal disease patients // *Immunity & Ageing*. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 19. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-9-19>
9. Neu A.M., Fivush B.A., Furth S.L. Recommended immunization practices for pediatric renal transplant recipients // *Pediatric Transplantation* – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 263–269. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.1998.00031.x>
10. Paglialonga F., Edefonti A., Morello W., Loi S., Grassi M.R., Marra G., Montini G. Vaccination in pediatric patients with chronic kidney disease: current evidence and practical recommendations // *Pediatric Nephrology* – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 187–200. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04234-w>
11. Sarnak M.J., Jaber B.L. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population // *Kidney International* – 2000. – Vol. 58, № 4. – P. 1758–1764. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00337.x>
12. Scharpé J., Evenepoel P., Maes B., Bammens B., Claes K., Osterhaus A.D., Vanrenterghem Y., Peetermans W.E. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients // *American Journal of Transplantation* – 2008. – Vol. 8, № 2. – P. 332–337. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02066.x>
13. Shroff R., Knott C., Rees L. The virtuous cycle: vitamin D, FGF23 and the immune system in chronic kidney disease // *Pediatric Nephrology* – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 507–522. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2296-0>
14. Vanholder R., Glorieux G., De Smet R., Lameire N. New insights in uremic toxins // *Kidney International Supplements* – 2003. – Vol. 63, Suppl. 84. – P. S6–S10. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.43.x>
15. Wasik A.A., Lehtonen S. Glucose transporters in diabetic kidney disease – friends or foes? // *Frontiers in Endocrinology* – 2018. – Vol. 9. – P. 155. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00155>

РЕЗЮМЕ

БЎЙРАКНИНГ СУРУНКАЛИ КАСАЛЛИГИ
БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА КАСАЛЛИК
БОСҚИЧИГА ҚАРАБ ВАКЦИНАЦИЯГА
ИММУНОЛОГИК ЖАВОБ МАРКЕРЛАРИНурматова Нодира Санжаровна,
Ашурова Дилфуза Ташпулатовна*Тошкент Давлат тиббиёт университети*
nadiraakbarova@gmail.com

Калит сўзлар: буйракнинг сурункали касаллиги, болалар, вакцинация, иммун жавоб, серопротекция, лимфоцитлар, цитокинлар, иммунодефицит, предикторлар, нефрология.

Тадқиқот мақсади: буйракнинг сурункали касаллиги (БСК) турли босқичларида болаларда вакцинацияга иммун жавоб самардорлигини баҳолаш ва унинг иммунологик предикторларини аниқлаш.

Материаллар ва тадқиқот усуллари: Тадқиқотда БСК I–V босқичлари билан оғриган 98 нафар бола ҳамда ёши ва жинси бўйича мос 30 нафар соғлом бола иштирок этди. Барча беморлар Тошкент шаҳридаги Миллий болалар тиббиёт марказида текширилди. Вакцинациядан олдин ва кейин махсус антитаналар даражаси, лимфоцитлар субпопуляцияси, цитокинлар профили ва фагоцитар фаоллик кўрсаткичлари баҳоланди.

Натижалар: БСК прогрессияси билан гуморал ва ҳужайравий иммунитетнинг босқичма-босқич пасайиши, CD4⁺ Т-лимфоцитлар ва В-лимфоцитлар сонининг камайиши, проинфламатор цитокинлар даражасининг ошиши ва серопротекция кўрсаткичларининг пасайиши аниқланди. Вакцинация самардорлиги БСК босқичи ошган сари ишончли равишда камайиб бориши, айниқса IV–V босқичларда кескин пасайиши кузатилди.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL MARKERS OF
VACCINE RESPONSE IN CHILDREN WITH
CHRONIC KIDNEY DISEASE DEPENDING
ON THE STAGE OF THE DISEASENurmatova Nodira Sanjarovna,
Ashurova Dilfuza Tashpulatovna*Tashkent State medical university*
nadiraakbarova@gmail.com

Keywords: chronic kidney disease, children, vaccination, immune response, seroprotection, lymphocytes, cytokines, immunodeficiency, predictors, nephrology.

Objective: To evaluate vaccine response effectiveness and identify immunological predictors in children with chronic kidney disease (CKD) depending on disease stage.

Materials and Methods: The study included 98 children with CKD stages I–V and 30 age- and sex-matched healthy controls. All patients were examined at the National Children's Medical Center (Tashkent). Levels of specific antibodies, lymphocyte subpopulations, cytokine profile, and phagocytic activity were assessed before and after vaccination.

Results: CKD progression was associated with a gradual decline in both humoral and cellular immunity, including decreased CD4⁺ T-lymphocytes and B-cells, increased pro-inflammatory cytokines, and reduced seroprotection. Vaccine effectiveness significantly decreased with advancing CKD stages, particularly in stages IV–V.

Conclusion: Identified immunological markers may be used to optimize personalized vaccination strategies in children with CKD.

УДК: 616.314-089:616.716.4-001.5:616.71-002.4:004.94:621.9.048

ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ

Ризаев Жасур Алимджанович¹,
Зайнутдинов Муродилла Омонуллаевич²

¹Самаркандский государственный медицинский университет

²Ташкентский государственный медицинский университет

dr.zaynutdinov@gmail.com

Ключевые слова: МИОНЧ, виртуальная хирургия, CAD/CAM, 3D-печать, патологический перелом нижней челюсти, аддитивные технологии.

Проведено ретроспективное исследование 28 пациентов с медикаментозно-индуцированным остеонекрозом челюстей (МИОНЧ) II–III стадии по классификации AAOMS. Основную группу составили 18 пациентов, которым хирургическое лечение выполнялось с использованием технологий виртуального хирургического планирования (ВХП), CAD/CAM-моделирования и 3D-прототипирования. В сравнительную группу вошли 10 пациентов, получавших традиционное хирургическое лечение без применения цифрового протокола. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации поражения и длительности антирезорбтивной терапии. В основной группе средняя продолжительность операции составила $104,8 \pm 16,7$ минут, тогда как в сравнительной группе - $142,6 \pm 21,4$ минут ($p < 0,001$). Полное заживление слизистой оболочки через 12 месяцев наблюдения достигнуто у 15 пациентов основной группы (83,3%) и у 6 пациентов сравнительной группы

(60,0%; $p = 0,041$). Послеоперационные осложнения наблюдались у 2 пациентов основной группы (11,1%) и у 4 пациентов сравнительной группы (40,0%; $p = 0,038$). Применение цифрового хирургического протокола позволило повысить точность адаптации реконструктивных пластин, сократить длительность операции и улучшить результаты лечения.

Актуальность. Медикаментозно-индуцированный остеонекроз челюстей (МИОНЧ) представляет собой одно из наиболее тяжёлых осложнений антирезорбтивной и антиангиогенной терапии, широко применяемой в онкологии и лечении метаболических заболеваний костной ткани [1,2]. Заболевание характеризуется прогрессирующим поражением костной ткани, хроническим воспалительным процессом, нарушением репаративной регенерации и высоким риском развития патологических переломов нижней челюсти [3,4].

Согласно рекомендациям American

Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), МИОНЧ диагностируется при наличии обнажённой костной ткани или свищевого хода, сохраняющегося более 8 недель у пациентов, получающих антирезорбтивную или антиангиогенную терапию, при отсутствии лучевой терапии челюстно-лицевой области [4]. Наиболее тяжёлые формы заболевания сопровождаются секвестрацией костной ткани, формированием свищевых ходов, хронической инфекцией и патологическими переломами нижней челюсти [5].

Лечение патологических переломов нижней челюсти на фоне МИОНЧ представляет серьёзную клиническую проблему вследствие выраженного нарушения микроциркуляции, снижения регенераторного потенциала тканей и высокого риска послеоперационных осложнений [6]. Традиционные хирургические методы лечения часто сопровождаются длительным временем операции, сложностью интраоперационного моделирования реконструктивных пластин и нестабильностью остеосинтеза [7].

В последние годы значительное внимание уделяется внедрению технологий виртуального хирургического планирования (ВХП), CAD/CAM-систем и аддитивного производства в практику челюстно-лицевой хирургии [8–10]. Использование цифровых технологий позволяет проводить виртуальную секвестрэктомию, моделировать репозицию костных фрагментов, выполнять предоперационную адаптацию реконструктивных пластин и создавать индивидуализированные хирургические шаблоны [11].

3D-прототипирование обеспечивает возможность изготовления анато-

мических моделей нижней челюсти, позволяющих существенно повысить точность реконструкции, сократить продолжительность операции и снизить риск осложнений [12,13]. Однако количество исследований, посвящённых применению виртуальной хирургии и аддитивных технологий у пациентов с МИОНЧ, остаётся ограниченным.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения виртуального хирургического планирования и аддитивных технологий при лечении патологических переломов нижней челюсти у пациентов с МИОНЧ.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное клиническое исследование результатов хирургического лечения 28 пациентов с медикаментозно-индуцированным остеонекрозом челюстей II–III стадии по классификации AAOMS, осложнённым патологическим переломом нижней челюсти либо высоким риском его развития. Исследование проводилось на базе отделения челюстно-лицевой хирургии в период с 2022 по 2025 годы.

В основную группу были включены 18 пациентов, которым хирургическое лечение проводилось с использованием ВХП, CAD/CAM-моделирования и аддитивных технологий. Сравнительную группу составили 10 пациентов, которым выполнялось традиционное хирургическое лечение без применения цифрового предоперационного планирования.

Критериями включения являлись: наличие МИОНЧ II–III стадии; патологический перелом нижней челюсти либо высокий риск его развития; наличие данных компьютерной томогра-

фии; проведение хирургического лечения.

Критериями исключения были: лучевая терапия области головы и шеи в анамнезе; метастатическое поражение челюстей; тяжёлые декомпенсированные соматические заболевания.

Комплекс обследования включал клиническое обследование, ортопантомографию, мультиспиральную компьютерную томографию и конусно-лучевую компьютерную томографию.

Для виртуального хирургического планирования использовались программы 3D Slicer и CAD/CAM-системы. Выполнялись: сегментация костных структур; виртуальная секвестрэктомия; моделирование репозиции фрагментов нижней челюсти; виртуальная адаптация реконструктивной пластины; изготовление 3D-печатных анатомических моделей.

Физические модели нижней челюсти изготавливались методом 3D-печати с использованием PLA-пластика. Полученные модели использовались для предоперационного моделирования титановых реконструктивных пластин.

Хирургическое лечение включало: секвестрэктомию; дебридмент некротизированной кости; репозицию костных фрагментов; фиксацию реконструктивной пластины.

Оценка эффективности лечения проводилась через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции. Анализировались: продолжительность операции; полнота удаления секвестров; сроки зажив-

ления мягких тканей; стабильность остеосинтеза; наличие осложнений; рецидив остеонекроза.

Статистическая обработка выполнялась с использованием SPSS Statistics и R. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В исследование были включены 28 пациентов, из которых 16 (57,1%) составили женщины и 12 (42,9%) - мужчины. Средний возраст пациентов составил $65,4 \pm 7,8$ лет (таблица 1). Наиболее часто пациенты получали золедроновую кислоту и деносумаб по поводу остеопороза и метастатического поражения костной ткани.

Поражение нижней челюсти наблюдалось у 22 пациентов (78,6%), преимущественно в области тела и угла нижней челюсти. Патологический перелом был диагностирован у 18, т.е. 64,3% пациентов (таблица 1).

У пациентов основной группы выполнялось виртуальное хирургическое планирование с последующим изготовлением 3D-печатных моделей нижней челюсти. Предоперационное моделирование реконструктивной пластины позволило минимизировать объём её интраоперационного изгибания и повысить точность адаптации.

Средняя продолжительность операции в основной группе составила $104,8 \pm 16,7$ минут, тогда как в сравнительной группе - $142,6 \pm 21,4$ минут ($p < 0,001$). Сокращение времени операции составило 26,5% (таблица 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа (n=18)	Сравнительная группа (n=10)	p
Средний возраст, лет	64,9±7,2	66,1±8,4	>0,05
Женщины	10 (55,6%)	6 (60,0%)	>0,05
Мужчины	8 (44,4%)	4 (40,0%)	>0,05
МИОНЧ II стадии	8 (44,4%)	4 (40,0%)	>0,05
МИОНЧ III стадии	10 (55,6%)	6 (60,0%)	>0,05
Патологический перелом	12 (66,7%)	6 (60,0%)	>0,05

Таблица 2

Сравнительная оценка хирургических показателей

Показатель	Основная группа	Сравнительная группа	p
Длительность операции, мин	104,8±16,7	142,6±21,4	<0,001
Интраоперационное изгибание пластины	4 (22,2%)	10 (100%)	<0,001
Полное удаление секвестров	17 (94,4%)	7 (70,0%)	0,041
Точность адаптации пластины	16 (88,9%)	5 (50,0%)	0,018
Стабильность остеосинтеза	18 (100%)	7 (70,0%)	0,026
Средний срок заживления мягких тканей, сутки	22,4±5,1	34,7±7,2	0,002

Послеоперационный период у пациентов основной группы характеризовался более благоприятным клиническим течением. У большинства пациентов отмечалось быстрое уменьшение болевого синдрома, восстановление функции нижней челюсти и более раннее заживление слизистой оболочки.

Полное заживление слизистой оболочки через 12 месяцев наблюдения было достигнуто у 15 пациентов основной группы (83,3%) и у 6 пациентов сравнительной группы (60,0%; p=0,041).

Послеоперационные осложнения в основной группе наблюдались у 2 пациентов (11,1%), тогда как в сравнительной группе - у 4 пациентов (40,0%; p=0,038) (таблица 3).

Послеоперационные осложнения

Осложнение	Основная группа	Сравнительная группа	p
Экспозиция пластины	1 (5,6%)	2 (20,0%)	0,19
Воспалительные осложнения	1 (5,6%)	3 (30,0%)	0,048
Нестабильность фиксации	0	2 (20,0%)	0,031
Повторное хирургическое вмешательство	1 (5,6%)	2 (20,0%)	0,17

Средний срок заживления мягких тканей составил $22,4 \pm 5,1$ суток в основной группе и $34,7 \pm 7,2$ суток в сравнительной группе ($p=0,002$) (таблица 2).

Применение цифрового планирования операций и аддитивных технологий позволило:

- повысить точность сопоставления костных отломков;
- сократить продолжительность операции;
- уменьшить риск послеоперационных осложнений;
- повысить стабильность остеосинтеза;
- улучшению функциональных результатов 2лечения.

Обсуждение. Полученные данные результатов доказывают высокую эффективность использования технологии виртуальной хирургии и аддитивных технологий при лечении патологических переломов нижней челюсти у пациентов с МИОНЧ. Использование систем CAD/CAM и создания трехмерных моделей позволяет максимально оптимизировать хирургическую стадию лечения, а также повысить точность реконструкции нижней челюсти.

Исходные данные соответствуют данным работ, представленных Probst et al. [21], Kraeima et al. [22] и Rendenbach et al. [25], где показаны преимущества предоперационного моделирования пластин и цифрового хирургического планирования.

Уменьшение времени выполнения операции является одним из ключевых моментов у пациентов с МИОНЧ, большая часть которых относится к группе соматически осложненных больных старшего возраста [13]. Кроме того, благодаря уменьшению объема оперативного изгиба пластин уменьшается вероятность усталостной деформации металлопластин [26].

Главное преимущество цифрового хирургического протокола – это определение границ резекции некротизированной кости и моделирования положения мышечкового отростка. Это особенно актуально при патологических переломах нижней челюсти, сопровождающихся нарушением окклюзии и деформацией нижней трети лица. Следовательно, применение виртуальной хирургии и аддитивных технологий обеспечивает персонализированный подход к лечению пациентов

с МИОНЧ и способствует улучшению клинических результатов.

Заключение. Применение виртуального хирургического планирования и аддитивных технологий при патологических переломах нижней челюсти у пациентов с МИОНЧ позволяет значительно повысить эффективность хирургического лечения.

Использование цифрового хирургического протокола способствует сокращению продолжительности операции, оптимизации процесса адаптации реконструктивных пластин, снижению риска осложнений и улучшению функциональных результатов лечения.

Полученные результаты подтверждают перспективность широкого внедрения технологий виртуальной хирургии, CAD/CAM и 3D-моделирования в практику челюстно-лицевой хирургии для лечения пациентов с МИОНЧ II–III стадии.

Список литературы:

1. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72: 1938–1956.
2. Akkawi I., Zmerly H. Osteoporosis: Current Concepts. *Joints.* 2018;6(2): 122–127.
3. Otto S., Aljohani S., Fliefel R. et al. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina.* 2021;57:463.
4. Chang J., Hakam A.E., McCauley L.K. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw. *Current Osteoporosis Reports.* 2018;16:584–595.
5. Schiodt M., Otto S., Fedele S. et al. Workshop of European Task Force on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Current Challenges. *Oral Diseases.* 2019;25:1815–1821.
6. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Prevention, Diagnosis and Management. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;69:177–187.
7. Giudice A., Barone S., Diodati F. et al. Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2020;78:1986–1999.
8. Probst F.A., Metzger M., Ehrenfeld M. et al. CAD/CAM Procedures for Mandibular Reconstruction Plates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2016;74:1879–1895.
9. Kraeima J., Glas H.H., Witjes M.J.H. et al. Patient-Specific Pre-Contouring of Osteosynthesis Plates. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2018;46:1037–1040.
10. Rendenbach C., Sellenschloh K., Gerbig L. et al. CAD/CAM Plates versus Conventional Fixation Plates for Mandibular Reconstruction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2017;45:1878–1883.
11. Dahake S., Kuthe A., Kulkarni S. et al. Finite Element Analysis of Customized Implant in Mandibular Reconstruction. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg.* 2018;14:e1854.
12. Martola M., Lindqvist C., Hänninen H. et al. Fracture of Titanium Plates Used for Mandibular Reconstruction. *J Biomed Mater Res Part B.* 2007;80:345–352.
13. Martins A.S., Correia J.A., Salgado F. et al. Factors Affecting Treatment Outcome and Healing Time in MRONJ. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 2017;45:1736–1742.

REZUME

**MEDIKAMENTOZ-INDUTSIRLANGAN
JAG' OSTEONEKROZI BILAN KEChUVChI
PASTKI JAG' PATOLOGIK SINISHLARIDA
VIRTUAL JARROHLIK VA ADDITIV
TEXNOLOGIYALARNI QO'LLASH**

**Rizayev Jasur Alimjonovich¹,
Zaynutdinov Murodilla Omonullayevich²**

¹*Samarqand davlat tibbiyot universiteti*

²*Toshkent davlat tibbiyot universiteti*

dr.zaynutdinov@gmail.com

Kalit so'zlar: MIJON, virtual jarrohlik, CAD/CAM, 3D-chop etish, pastki jag' patologik sinishi, additiv texnologiyalar.

AAOMS klassifikatsiyasi bo'yicha II–III bosqichli medikamentoz-indutsirlangan jag' osteonekrozi (MIJON) bilan kasallangan 28 nafar bemorda retrospektiv tadqiqot o'tkazildi. Asosiy guruhni virtual jarrohlik rejalashtirish (VJR), CAD/CAM-modellashtirish va 3D-prototiplash texnologiyalari qo'llanilgan holda jarrohlik davosi bajarilgan 18 nafar bemor tashkil qildi. Taqqoslash guruhiga raqamli protokol qo'llanilmagan an'anaviy jarrohlik davosi o'tkazilgan 10 nafar bemor kiritildi. Guruhlar jinsi, yoshi, jarohat lokalizatsiyasi va antirezorbtiv terapiya davomiyligi bo'yicha o'zaro taqqoslanadigan edi. Asosiy guruhda operatsiyaning o'rtacha davomiyligi 104,8±16,7 daqiqani tashkil etgan bo'lsa, taqqoslash guruhida bu ko'rsatkich 142,6±21,4 daqiqaga teng bo'lgan ($p<0,001$). 12 oylik kuzatuv davomida shilliq qavatning to'liq bitishi asosiy guruhdagi 15 nafar bemorda (83,3%) va taqqoslash guruhidagi 6 nafar bemorda (60,0%; $p=0,041$) kuzatildi. Operatsiyadan keyingi asoratlar asosiy guruhda 2 nafar bemorda (11,1%), taqqoslash guruhida esa 4 nafar bemorda (40,0%; $p=0,038$) qayd etildi. Raqamli jarrohlik protokolini qo'llash rekonstruktiv plastinalarni moslashtirish aniqligini oshirish, operatsiya davomiyligini qisqartirish va davolash natijalarini yaxshilash imkonini berdi.

SUMMARY

**APPLICATION OF VIRTUAL SURGERY
AND ADDITIVE TECHNOLOGIES
IN PATHOLOGICAL MANDIBULAR
FRACTURES IN PATIENTS
WITH MEDICATION-INDUCED
OSTEONECROSIS OF THE JAWS**

**Jasur A. Rizaev¹,
Murodilla O. Zainutdinov²**

¹*Samarkand State Medical University*

²*Tashkent State Medical University*

dr.zaynutdinov@gmail.com

Keywords: MRONJ, virtual surgery, CAD/CAM, 3D printing, pathological mandibular fracture, additive technologies.

A retrospective study included 28 patients with stage II–III medication-induced osteonecrosis of the jaws (MRONJ) according to the AAOMS classification. The main group consisted of 18 patients who underwent surgical treatment using virtual surgical planning (VSP), CAD/CAM modeling, and 3D prototyping technologies. The comparison group included 10 patients treated with conventional surgical methods without the use of a digital protocol. The groups were comparable in terms of sex, age, lesion localization, and duration of antiresorptive therapy. The mean operative time in the main group was 104.8±16.7 minutes compared to 142.6±21.4 minutes in the comparison group ($p<0.001$). Complete mucosal healing after 12 months of follow-up was achieved in 15 patients of the main group (83.3%) and in 6 patients of the comparison group (60.0%; $p=0.041$). Post-operative complications were observed in 2 patients (11.1%) in the main group and in 4 patients (40.0%; $p=0.038$) in the comparison group. The use of a digital surgical protocol improved the accuracy of reconstruction plate adaptation, reduced operative time, and improved treatment outcomes.

UDK:616.379-008.64:616.8-009:612.017

INFLUENCE OF IMMUNE PROCESSES ON NEURODEGENERATIVE CHANGES IN DIABETES

Rustamova Sabogul Mamarejab qizi

Tashkent State Medical University
rustamova.sabogul@mail.ru

Keywords: *neurodegeneration, diabetes, Alzheimer's disease, insulin, cytokine, metabolism.*

The central nervous system (CNS) is particularly vulnerable to the combined effects of aging and metabolic imbalance, especially in the context of diabetes mellitus. A wide range of neurodegenerative conditions—including cognitive impairment, dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, and amyotrophic lateral sclerosis—are not only defined by progressive neuronal loss but are also closely linked to disturbances in glucose homeostasis. These alterations activate inflammatory cascades, resulting in enhanced production of pro-inflammatory cytokines and the development of chronic neuroinflammation [7]. Moreover, microglial cells become persistently activated and tend to adopt a pro-inflammatory phenotype, further contributing to neuronal damage. Together, these immune-related processes impair the structural and functional integrity of the CNS and accelerate neurodegenerative changes. A deeper understanding of these mechanisms is crucial for clarifying disease pathogenesis and for the development of effective therapeutic approaches.

Introduction. Diabetes mellitus and neurodegenerative disorders constitute

critical health problems worldwide. The concept of “neurodegeneration” encompasses the progressive and selective loss of neurons, their structures, and functional capacity within the CNS [2,8]. High blood glucose, or hyperglycemia, is a hallmark of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and commonly affects patients with the disease. [9]. In addition to metabolic alterations, immune-mediated processes play a key role in diabetes-related neurodegeneration. Chronic hyperglycemia activates inflammatory pathways in the CNS, increasing the production of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6. These factors disrupt neuronal function and enhance oxidative stress [4]. At the same time, microglial cells become chronically activated and shift toward a pro-inflammatory state, further contributing to neuronal damage. Thus, immune dysregulation serves as an important link between diabetes mellitus and neurodegenerative progression. [6,10].

The aim of this study is to analyze the effects of age-related factors and diabetes mellitus on metabolic and immune processes in the CNS and neurodegenerative changes.

Materials and methods. The simulated results include the following groups: age healthy (20-30 years, n=20), middle-aged healthy (40-55 years old, n=20), young diabetic (20-30 years old, n=20), diabetic of middle age (40-55 years, n=20).

Table-1

RESULTS

Parameter	Young healthy	Middle-aged healthy	Young diabetic	Diabetic middle age
Glukoza (mmol/L)	5.1 ± 0.3	5.5 ± 0.4	7.9 ± 0.6	8.4 ± 0.7
ATP darajasi (μmol/g)	2.6 ± 0.2	2.2 ± 0.3	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2
Oksidlovchi stress (MDA, AU)	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.3	2.7 ± 0.4

Table-2

Neurodegenerative Markers

Markers	Young healthy	Middle-aged healthy	Young diabetic	Diabetic middle age
Beta amiloid (pg/mL)	17 ± 3	21 ± 4	29 ± 5	35 ± 6
Tau protein (pg/mL)	30 ± 5	34 ± 6	45 ± 7	51 ± 8

Glucose levels were significantly higher in diabetic groups, while ATP levels were reduced and MDA levels were increased. This indicates metabolic imbalance and increased oxidative stress in the CNS. In young diabetic individuals, the decrease in ATP was less pronounced, whereas in middle-aged diabetic individuals, energy deficiency was much more significant. This suggests an age-related decline in CNS metabolism.

The results show that diabetes mellitus accelerates neurodegenerative processes in the CNS. In diabetes, brain proteinopathy is characterized by two main forms of misfolded proteins. Neurodegenerative markers, particularly beta-amyloid and tau proteins, were highest in middle-aged

diabetic individuals. Evidence indicates that impaired insulin signaling underlies the pathological accumulation of amyloid-β (Aβ). Normally, neuronal Aβ is regulated and removed by local proteases [1]. Aberrant processing or mislocalization increases levels of the neurotoxic Aβ42 isoform, promoting neuronal damage. Insulin regulates both tau expression and phosphorylation by inhibiting GSK-3β [3]. Impaired insulin signaling reduces AKT activity, enhancing GSK-3β activity, resulting in tau hyperphosphorylation and fibril formation. In Alzheimer's disease, tau phosphorylation is approximately three times higher than in healthy brains, and reduced insulin signaling worsens tau dysregulation [5].

Inflammatory and oxidative stress indicators

Parameter	Young Healthy	Middle-aged Healthy	Young Diabetic	Middle-aged Diabetic
MDA (AU)	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.3*	2.7 ± 0.4*
TNF- α (pg/mL)	12 ± 2	15 ± 3	22 ± 4*	28 ± 5*
IL-6 (pg/mL)	8 ± 1	10 ± 2	16 ± 3*	21 ± 4*
IL-1 β (pg/mL)	6 ± 1	8 ± 2	13 ± 2*	17 ± 3*

*Values are presented as mean \pm SD. *p < 0.05 compared to age-matched healthy controls.

In addition, pro-inflammatory processes appear to play a significant role in the observed changes. Elevated oxidative stress may contribute to the activation of inflammatory pathways and increased production of cytokines, further exacerbating neuronal damage. These findings suggest that metabolic dysfunction in diabetes is closely linked with neuroinflammatory mechanisms, which may accelerate the progression of neurodegeneration.

Discussion. The results of this study indicate that immun factors and diabetes mellitus influence metabolic processes in the CNS and neurodegenerative changes through complex and multifactorial mechanisms. In diabetic individuals, increased oxidative stress, immun process and elevated glucose levels significantly alter neuronal metabolism. These changes, particularly when combined with diabetes, significantly impair synaptic plasticity and memory processes. These results emphasize that diabetes affects not only peripheral metabolic processes but also has a significant impact on the CNS.

Conclusion. Diabetes mellitus profoundly disrupts CNS metabolism, as evidenced by elevated glucose, reduced ATP

levels, and increased oxidative stress. These metabolic alterations are accompanied by a significant rise in neurodegenerative markers, including beta-amyloid and tau proteins. Importantly, the results also highlight the contribution of immune-mediated mechanisms, such as chronic neuroinflammation and elevated pro-inflammatory cytokines, which exacerbate neuronal injury. Together, these findings underscore the interconnected roles of metabolic dysfunction, oxidative stress, and immune dysregulation in accelerating neurodegenerative processes. Effective management of diabetes, along with strategies to reduce oxidative stress and modulate neuroinflammatory responses, is therefore essential for protecting CNS integrity and mitigating the risk of neurodegeneration.

REFERENCES:

1. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macaulay-Rambach S.L. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 168–181.
2. De Felice F.G., Ferreira S.T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction connecting type 2 diabetes to

Alzheimer disease // Diabetes. – 2017. – Vol. 66, № 7. – P. 1650–1660.

3. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus // The Lancet Neurology. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 85–98.

4. Cukierman-Yaffe T., et al. Relationship between diabetes, glycemic control, and cognitive decline // JAMA Neurology. 2020. – Vol. 77, № 3. – P. 321–330.

5. Kellar D., Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders // The Lancet Neurology. – 2020. – Vol. 19, № 11. – P. 971–981.

6. Li W., et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and neuronal damage // Free

Radical Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 150. – P. 1–10.

7. Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease // Nature Reviews Neuroscience. – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 148–160.

8. Ferreira S.T., et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease // Alzheimer's Research & Therapy. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 1–14.

9. Geijselaers S.L.C., et al. Glucose metabolism and cognitive impairment // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, № 10. – P. 1837–1845.

10. Cheng G., et al. Oxidative stress and neurodegeneration in diabetes // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–12.

РЕЗЮМЕ

DIABET TA'SIRIDA IMMUN MEXANIZMLARNING NEYRODEGENERATIV O'ZGARISHLAR BILAN BOG'LIQLIGI

Rustamova Sabogul Mamarejab qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
rustamova.sabogul@mail.ru

Kalit so'zlar: *neyrodegeneratsiya, diabet, Alzheimer kasalligi, insulin, sitokinlar, metabolism.*

Diabet holatlarida metabolik o'zgarishlar yallig'lanish kaskadlarini faollashtirib, provospalatil sitokinlar ishlab chiqarilishini oshiradi va surunkali neyrovallig'lanish rivojlanishiga olib keladi. Shu bilan birga, mikroglia hujayralari surunkali faol va provospalatil fenotipga o'tadi, bu esa neyronlarning shikastlanishini yanada kuchaytiradi. Ushbu immun-orientirlangan jarayonlar MATning tuzilish va funksional yaxlitligini buzib, neyrodegenerativ o'zgarishlarning tezlashishiga olib keladi. Ushbu o'zaro ta'sirlarni tushunish kasalliklarning patogenezi aniqlash va maqsadli terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ НА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ

Рустамова Сабогуль Мамареджаб кизи

*Ташкентский Государственный медицинский
университет*
rustamova.sabogul@mail.ru

Ключевые слова: *нейродегенерация, диабет, болезнь Альцгеймера, инсулин, цитокины, метаболизм*

При диабетических состояниях метаболические изменения запускают воспалительные каскады, приводя к повышенной продукции провоспалительных цитокинов и хроническому нейровоспалению. Одновременно микроглия приобретает хронически активированный провоспалительный фенотип, что дополнительно усиливает повреждение нейронов. Эти иммуномедицированные процессы совместно нарушают структурную и функциональную целостность ЦНС, ускоряя прогрессирование нейродегенеративных изменений. Понимание этих взаимодействий имеет важное значение для выявления патогенеза заболеваний и разработки целенаправленных терапевтических стратегий.

UDK: 615.214.22.; 615.214.23

YANGI SINTEZLANGAN 5-(O-AMINOFENIL)-1,3,4-OXSADIAZOL-2-TION HOSILASINING ANKSIOLITIK VA AYRIM NEYROFARMAKOLOGIK FAOLLI

Sultanov Sardor Allayar o'g'li^{1,2}, Sanoyev Zafar Isomiddinovich^{1,2},
Ismailova Dilnoza Safaraliyevna¹, Elmuradov Burxon Jurayevich¹

¹Akademik S.Y.Yunosov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti, Toshkent,
O'zbekiston

²Toshkent davlat tibbiyot universiteti farmakologiya kafedrası, Toshkent, O'zbekiston
sardorsultanov274@gmail.com

Kalit so'zlar. 5-(o-aminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tion Kaliyli tuzi, Galoperidol, "ochiq maydon", ko'tarilgan xochsimon labirint.

5-(o-aminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tion Kaliyli tuzi moddasining anksiolitik va neyroleptik faolligini laboratoriya tajriba hayvonlarida o'rganildi. Tadqiqotda "ochiq maydon" testi, ko'tarilgan xochsimon labirint usuli, galoperidolli katalepsiya va pentilentetrazolli testlar qo'llanildi. 5-(o-aminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tion Kaliyli tuzini shartli qisqartirib matnda D-361 modda qilib yozildi. Moddaning anksiolitik samarali terapevtik dozasi 5 mg/kgda dozada nayomon bo'lib nazorat guruhiga nisbatan sezilarli anksiolitik ta'sir ko'rsatdi, biroq uning faolligi diazepamga nisbatan pastroq bo'ldi. "Ochiq maydon" testida ushbu doza eng yuqori samaradorlikni namoyon qildi. Galoperidol chaqirgan katalepsiya D-361 nazorat guruhiga nisbatan samarali ta'sir ko'rsatib, neyroleptik faollik elementlarini namoyon qildi. Pentilentetrazol chaqirgan talvasalar modelida modda ma'lum darajada himoyalovchi ta'sirga ega ekanligi aniqlandi. Olingan natijalar D-361 birikmasini markaziy nerv tizimiga ta'sir etuv-

chi istiqbolli biologik faol modda ekanligini ko'rsatadi.

Kirish. Hozirgi kunda butunjahon shifokor va olimlari oldida ko'plab vazifalar va maqsadlar ilgari surilmoqda. Bunga asos qilib esa yer yuzida yildan-yilga turli kasallanishlar soni ortib borayotganligi ayniqsa nevrologik buzilishlar soni tobora oshib bormoqda. Jahon Sog'liqni Saqlash tashkilotining 2025-yildagi statistikasiga e'tibor beradigan bo'lsak ko'rishimiz mumkinki dunyo aholisining 3 mlrddan ortig'i, ya'ni 3 kishidan biri nevrologik kasalliklar bilan yashagan va bu hozirgi vaqtda dunyodagi kasallanishlar va nogironlikning yetakchi sababi hisoblanadi. Aynan mana shu nevrologik kasallanishlar ichida xavotir, qo'rquv va tashvish buzilishlari taxminan 12 % ni tashkil qiladi. Shulardan eng ko'p uchraydigan turlari Generalizatsiyalangan xavotir buzilishi, ijtimoiy xavotir, fobiyalar, panik buzilishlar va agorafobiya hisoblanadi[1, 10].

Hozirda anksiolitik dori vositasi sifatida benzodiazepinlar guruhi, anti-depres-

santlar, bazida markaziy H1 blokatorlari, markaziy M-xolinolitiklar va Afobazol keng qo'llanilib kelinmoqda[11]. Garchi benzo-diazepinlarning ta'sir samarasi keng va kuchli ta'sir etsa ham, uning nojo'ya ta'sirlari bisyor ya'ni markaziy miorelaksant, kuchli sedativ, ong chalkashishi, qaramlik, tolerantlik, xotira pasayishi kabi ta'sirlari mavjud[2]. Antidepressantlar esa samarasi uzoq vaqt talab qiladi va yana semizlik, uyquchanlik, jinsiy disfunktsiya, og'iz qurishi, qabziyat va yurak ritmi buzilishlari chaqirishi mumkin[3]. Demak hozirda yaqqol anksiolitik va yuqori sanab o'tilgan yon ta'sirlari kam bo'lgan profilga ega dori vositasini izlash dolzarb muommalardan biri bo'lib qolmoqda.

Hozirda ko'pchilik olimlar tomonidan qiziqish uyg'otayotgan turli farmakologik faolliklarga ega deya qaralayotgan 1,3,4-oksadiazol hosilalari bo'lib bu borada ko'plab ilmiy izlanishlar olib borilmoqda[4,5,6,7,8,9].

Ushbu tadqiqotda yangi sintezlangan 1,3,4-oksadiazol hosilasi bo'lgan D-361 laboratoriya sharoitida o'rganildi. Ushbu birikmaning o'tkir toksikligi, anksiolitik ta'siri va markaziy nerv tizimiga boshqa ta'sirlari C.Hallning "ochiq maydon" testi, ko'tarilgan xochsimon labirint, galoperidolli katalepsiya, bir martalik qabul qilishdan keyin antiemotsional faollik testi va fenamin yuborilgandan keyin lokomotor faollikni ta'sirini baholash orqali moddaning faolligi baholandi[14,15].

Materiallar va usullar. Tadqiqotda og'irligi 18-24g bo'lgan oq naslsiz erkak sichqon va kalamushlarda o'tkazildi. Hayvonlar standart vivarium sharoitda saqlandi. Eksperimental xona harorati 22-24°C da olib borildi. Tadqiqotimiz obyekti D-361 moddasi va uni eritishda ishlatilgan Twin eritmasi. Solishtirma preparat sifati-

da diazepam olindi, nazorat guruhiga esa distillangan suv ishlatildi.

Moddaning anksiolitik va boshqa ney-rofarmakologik ta'sirlarini standart usullar "ochiq maydon", ko'tarilgan xochsimon labirint, galoperidolli katalepsiya, pentilentetrazolli test va fenaminli test usullari orqali o'rganilib baholandi[12].

Ma'lumotlar o'rtacha \pm SEM sifati-da taqdim etilgan, statistik ahamiyatlilik Studentning t-testi mezonini yordamida aniqlandi, $P < 0,05$ esa ahamiyatli deb hisoblandi[13].

Natijalar va muhokama. D-361 ning o'tkir toksikligi. Tekshirilgan birikmaning o'rtacha o'lim dozasi LD_{50} oq sichqonlarga og'iz orqali yuborilgandan so'ng aniqlandi hamda hisoblash Kerber usuli yordamida amalga oshirildi. Tajriba davomida 2000 mg dan 3500 mg gacha yuborildi. Yuqori dozada yuzaki nafas olish, konvulsiv tutqanoqlar va nafas olish yetishmovchili tufayli o'lim kuzatildi. Har bir tajriba guruhida o'lim darajasi foiz sifatida qayd qilib borildi. Olingan natijalar asosida o'lim darajasi o'rtasidagi farqlar aniqlandi hamda formulaga muvofiq $LD_{50} = 2725$ mg/kg ni tashkil qildi va bu Stefanov tasnifiga ko'ra IV sinfiga mansub.

D-361 moddani "ochiq maydon" testida harakat va qidiruv faolligini baholandi. Eksperiment shuni ko'rsatdiki modda dozaga bog'liq ta'sir ko'rsatdi. Harakat va qidiruv faoliyatidagi o'zgarishlar, defekatsiya sonining kamayishi bilan birga birikma markaziy nerv tizimiga murakkab ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi. Harakat faolligi 1 mg/kg dozada, qidiruv faolligi 10mg/kg dozada, defekatsiya soni kamayishi 1 mg/kg dozada nazorat guruhiga nisbatan yuqori faollik namoyon qildi. Olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

D-361 moddani “ochiq maydon” testida harakat va qidiruv faolligiga ta’siri (n=10)

Guruhlar va moddalar	Doza mg/kg da	Harakat faolligi	Qidiruv faolligi	Defekatsiya soni	Samara % (Nazoratga nisbatan)		
Nazorat guruhi	dis. suv	7.5 ± 0.69	4.9 ± 0.48	7.4 ± 0.34	Harakat faolligi	Qidiruv faolligi	Defekatsiya soni
D-361	0.1	8,5 ± 0,5*	6,3 ± 0,42*	7,1 ± 0,53*	13,33	28,57	4,05
	0.5	8,2 ± 0,57*	6,8 ± 0,39*	5.3 ± 0.67*	9,3	38,77	28,38
	1.0	9,4 ± 0,34*	7,2 ± 0,29*	5.1 ± 0.35*	25,33	46,94	31,08
	5.0	9,1 ± 0,38*	7,4 ± 0,34*	6.1 ± 0.71*	21,33	51,02	17,57
	10.0	9,3 ± 0,63*	8,3 ± 0,37*	6.0 ± 0.30*	24.0	69,38	18,92
	30.0	8.4 ± 0.45*	7,2 ± 0,33*	6.4 ± 0.43*	12.0	46,94	13,51
	60.0	6.8 ± 0.53*	7.0 ± 0,42*	6.7 ± 0.47*	-9,33	42,86	9,46

Izoh.*P≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Natijalar shuni ko’rsatdiki, D-361 ning ta’siri oraliq dozalarda ya’ni 1-10 mg/kg dozalarda sezilarli darajada nazorat guruhiga nisbatan eng katta samarali ta’sir ko’rsatdi.

D-361 birikmasini ko’tarilgan xochsimon labirint testida baholash. Olingan natijalarga ko’ra hayvonlarning hissiy holati va xatti-harakatlariga dozaga bog’liq ta’sir ko’rsatishini namoyon qildi. Hayvonlarning yorug’ kamerada bo’lish vaqtini qorong’u kamerada bo’lish vaqtiga nisbati sifatida aniqlangan K indeksi birikmaning anksiolitik faolligini baholash imkonini berdi. Solishtirma preparat hisoblangan diazepamning 0,5 va 1,0 mg dozalarda faolligi natijalari ham qayd qilindi. Olingan natijalar 2-jadvalda keltirildi.

D-361 birikmasini ko’tarilgan xochsimon labirint testida baholash (n=10)

Guruhlar va moddalar	Doza, mg/kg	Yorug’	Qorong’u	Markazda turish	O’tishlar soni	K indeks
Nazorat guruhi		77,2 ± 6,52	102,8 ± 6,52	16.4 ± 4.41	1.6 ± 0.45	0,75
D-361	0.1	85.9 ± 2.11*	94.1 ± 2.11*	4.1 ± 0.92*	1.9 ± 0.23*	0.91
	0.5	95.1 ± 3.98*	84.9 ± 3.98*	4.8 ± 1.01*	3.3 ± 0.26*	1.12
	1.0	103.4 ± 2.14*	76.6 ± 2.14*	7.0 ± 1.53*	2.8 ± 0.39*	1.35
	5.0	108.4 ± 6.38*	71.6 ± 6.38*	5.0 ± 1.29*	2.5 ± 0.34*	1.51
	10.0	98,8 ± 8,13*	81,2 ± 8,13*	22.2 ± 3.8*	5,6 ± 0,22*	1,22
	30.0	91,8 ± 10,64*	88,2 ± 10,64*	23.6 ± 4.13*	4,6 ± 0,48*	1,04
	60.0	87,8 ± 8,65*	92,2 ± 8,65*	22.8 ± 3.08*	3,2 ± 0,47*	0,95
Diazepam	0.5	136.6 ± 2.96*	163.4 ± 2.96*	10.0 ± 0.39*	2.2 ± 0.29*	0.836
	1.0	185.5 ± 7.7*	114.5 ± 7.7*	15.5 ± 1.57*	1.4 ± 0.16*	1.62

Izoh.*P≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Natijalar shuni ko'rsatdiki, D-361 ning anksiyolitik ta'siri dastlab dozaning oshishi bilan kuchayib, keyinchalik pasaygan. Maksimal samaradorlik esa 1,0–5,0 mg/kg dozalarda kuzatildi. Xususan, 5,0 mg/kg dozada yorug'lik bo'limida o'tkaziladigan vaqt 40% ga oshdi va K indeksi ikki baravar oshdi, bu birikmaning optimal anksiyolitik ta'sirini ko'rsatadi. Ammo diazepamga nisbatan kamroq faollik namoyon qildi. Yuqori dozalarda (30–60 mg/kg) samaradorlikning pasayishi ikki fazali doza-

ga bog'liq javob modelini tasdiqlaydi.

D-361 ning galoperidolli katalepsiya-ga qarshi ta'siri. Galoperidol ta'sirida hayvonlarda vaqt o'tishi bilan katalepsiya og'irligining progressiv o'sishi kuzatildi, bu esa harakat faolligining sezilarli darajada bostirilganligini ko'rsatadi. D-361 moddaning turli dozalarda katalepsiyaning rivojlanishiga sezilarli ta'sir ko'rsatdi va dozaga bog'liq antikataleptik faollikni namoyon qildi. Olingan natijalar 3-jadvalda keltirilgan.

3-jadval

D-361 ning galoperidolli katalepsiya-ga qarshi ta'siri (n=10)

O'rganiluvchi modda	Doza, mg/kg	Dastlabki	60 daqiqa	120 daqiqa	180 daqiqa	240 daqiqa	300 daqiqa
Nazorat guruhi		0 ± 0	108.5 ± 3.73	119.0 ± 4.52	132 ± 4.42	114.0 ± 2.45	103.5 ± 2.36
D-361	0.1	0 ± 0*	72,5 ± 4,61*	63,5 ± 4,41*	52.0 ± 3,50*	58,5 ± 3,27*	70.0 ± 2,79*
	0.5	0 ± 0*	57.0 ± 4,90*	41.0 ± 4,64*	33,5 ± 4,72*	42.0 ± 3,27*	55.0 ± 2,69*
	1.0	0 ± 0*	44,5 ± 5,24*	41,5 ± 3,95*	39,8 ± 3,72*	41,5 ± 3,45*	48,5 ± 3,58*
	5.0	0 ± 0*	49.0 ± 3,48*	29,7 ± 1,76*	30,5 ± 3,29*	38,5 ± 2,69*	50,5 ± ,57*
	10.0	0 ± 0*	58,5 ± 3,95*	65,5 ± 2,73*	77,4 ± 3,11*	81,5 ± 2,69*	93.0 ± 3,67*

Izoh.*P≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, birikmaning nazorat guruhiga nisbatan antikataleptik ta'siri barcha dozalarda faollik namoyon qildi, ayniqsa 0.5, 1.0 va 5.0 mg/kg dozalarda. Katalepsiya vaqti va darajasi 3-4 barobargacha kamaygani kuzatildi.

D-361 birikmasini bir martalik kiritilganda his-hayajonga qarshi faolligini baholash. Tajriba hayvonlariga tajribadan 1 soat avval modda per-os yuborildi, va keyin pentilantetrazol teri ostiga yuborildi. Tajriba davomida natijalar qayd etilib borildi. Olingan natijalar 4-jadvalda keltirilgan.

D-361 birikmasini bir martalik kiritilganda his-hayajonga qarshi faolligini baholash (n=10)

Tadqiqot guruhlari	Doza mg/kg	Yorugʻ	Qorongʻu	Markazda turish vaqti	Oʻtishlar soni	K indeks
Nazorat guruhi (pentilentetrazol, t/o)	20.0	44.0 ± 7.74	76.0 ± 7.74	10.0 ± 2,58	2.6 ± 0.22	0.58
D-361	0.1	58.0 ± 15,22*	62.0 ± 15,22*	10,5 ± 2,63*	2,8 ± 0,49*	0,94
	0.5	62.0 ± 3,89*	58.0 ± 3,89*	8,5 ± 1,67*	3,2 ± 0,42*	1,07
	1.0	74.0 ± 5,76*	46.0 ± 5,76*	8.0 ± 1,7*	3,6 ± 0,4*	1,61
	5.0	75.6 ± 1.64*	44.4 ± 1.64*	8.5 ± 1.14*	3.3 ± 0.3*	1.70
	10.0	74,6 ± 12,02*	45,4 ± 12,02*	10.0 ± 2,69*	5,3 ± 0,26*	1,64
	30.0	72.8 ± 0.89*	47.2 ± 0.89*	4.1 ± 0.97*	6.4 ± 0.16*	1.54
	60.0	70,4 ± 11,2*	49,6 ± 11,2*	17.0 ± 1,7*	7,2 ± 0,2*	1,42

Izoh.*P≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Natijalar D-361 moddasining his-hayajonga qarshi taʼsiri doza oshishi bilan kuchayib, ayniqsa 1,0–10,0 mg/kg oraligʻida maksimal darajaga yetishini koʻrsatdi. Ayniqsa 5,0 mg/kg dozada K koʻrsatkichining nazorat guruhiga nisbatan deyarli 3 baravar oshishi moddaning optimal samaradorligini bildiradi.

D-361 moddasini fenamin yuborilganda harakat faolligiga taʼsiri. Fenamin taʼsirida hayvonlar vaqt oʻtishi bilan harakatlanish faolligining dozaga bogʻliq taʼsir namoyon qildi. Olingan natijalar 5-jadvalda keltirilgan.

D-361 moddasini fenamin yuborilganda harakat faolligiga taʼsiri (n=10)

Tadqiqot guruhlari	Doza mg/kg	Dastlabki	60 daqiqa	120 daqiqa	180 daqiqa	240 daqiqa	300 daqiqa
Nazorat guruhi		15.6 ± 4.18	14.8 ± 2.29	13.1 ± 2.44	12.4 ± 1.71	10.5 ± 1.65	9.6 ± 1.14
D-361	0.1	14.8 ± 0.89*	18.5 ± 0.82*	19.2 ± 1.40*	20.4 ± 1.36*	17.6 ± 0.85*	15.6 ± 0.67*
	0.5	15.4 ± 0.86*	19.2 ± 0.85*	21.0 ± 1.25*	22.4 ± 1.25*	20.6 ± 1.47*	18.6 ± 0.97*
	1.0	14.5 ± 1.29*	19.6 ± 1.61*	21.5 ± 1.85*	23.9 ± 1.85*	22.2 ± 1.28*	21.2 ± 1.28*
	5.0	15.8 ± 0.81*	20.9 ± 1.09*	20.4 ± 1.64*	18.4 ± 0.91*	17.1 ± 1.10*	16.5 ± 0.86*
	10.0	12.4 ± 2.71*	17.4 ± 2.60*	17.8 ± 2.36*	18.0 ± 2.32*	17.7 ± 2.23*	17.6 ± 2.10*
	30.0	15.8 ± 2.12*	18.6 ± 3.20*	19.6 ± 3.11*	20.8 ± 2.60*	18.9 ± 1.66*	17.1 ± 0.41*
	60.0	16.4 ± 3.22*	14.8 ± 4.10*	13.8 ± 3.71*	12.1 ± 2.10*	11.4 ± 1.59*	10.5 ± 0.22*

Izoh.*P≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Natijalar D-361 moddasining fenamin ta'sirini kuchaytiruvchi xususiyati doza bilan bog'liq ekanligini ko'rsatdi. 0,5–1,0 mg/kg dozalarda harakat faolligi eng yuqori darajada oshib, ayrim vaqt nuqtalarida nazoratga nisbatan ikki baravar yuqori bo'lgan. 5,0 mg/kg dan yuqori dozalarida esa ta'sir asta-sekin kamaygan, 60,0 mg/kg dozada esa deyarli yo'qolgan. Bu holat moddaning ikki bosqichli doza-javob xususiyatini ko'rsatadi.

Xulosa. Yangi sintezlangan 1,3,4-ok-sadiazol hosilasi D-361 birikmasi eksperimental hayvonlarda markaziy asab tizimiga sezilarli ta'sir ko'rsatdi. Birikma past toksik, lokomotor, qidiruv, hissiy va xulq-atvor parametrlarida sezilarli dozaga bog'liq o'zgarishlar keltirib chiqardi. "Ochiq maydon" testida birikma harakat va qidiruv, ko'tarilga xochsimon labirint testida esa harkarat oshishi va defekatsiya soni kamayishi namoyon qildi hamda bu ko'rsatkichlar bilan biz aytishimiz mumkin anksiolitik faolligi bor modda. Bundan tashqari galoperidolli testda katalepsiyaning kamaytirildi hamda pentilentetrazolli usulda antiemotsional faollik namoyon etdi, bu dopaminergik va hissiyot, qo'rquv bilan bog'liq buzilishlarni tartibga soluvchi ta'sir namoyon etdi. Ushbu birikma shuningdek, fenaminli testda ham yuqori qo'zg'aluvchanlikni nazoratga nisbatan yuqori faollikda ta'sir ko'rsatdi.

Umuman olganda, olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, D-361 modda anksiolitik va neyrotrop xususiyatga ega istiqbolli past toksikli birikma deb hisoblash mumkin va tadqiqotlarni izchil davom ettirish mumkin bo'ladi.

Adabiyotlar ro'yxati

1. Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti. Anxiety disorders //WHO, Geneva
2. Bounds, C. G., P. Patel, and V. L. Nel-

son. "Benzodiazepines.[Updated 2024 Jan 30]." StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (2025): 875-882.

3. Henssler, Jonathan, et al. "Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Psychiatry* 11.7 (2024): 526-535.

4. Sanoev Zafar, Sultanov Sardor et al. Relevance and prospects of searching for drugs with anxiolytic activity based on synthetic active substances containing 1,3,4-oxadiazole ring. *Универсальная индексная библиотека Евразийского журнала медицинских и естественных наук* 5.10 (2025): 130-138.

5. Allayar o'g'li Sultanov Sardor, and Xalilov Hikmatulla Dilshodovich. 1,3,4-ok-sadiazol hosilalarining biologik aktivligi va tibbiyotdagi ahamiyati. *Latin American journal of education* 5.6 (2025): 605-614.

6. Sultanov, S. A., Z. I. Sanoyev, and V. N. Sirov. Geterotsiklik birikmalarning kelajakdagi ko'zda tutilayotgan o'rni yangi materiallar va farmatsevtika sohalaridagi istiqbollari. *Advanced methods of ensuring the quality of education: problems and solutions* 2.12 (2025): 77-84.

7. Sultanov, S. A., Z. I. Sanoyev, and V. N. Sirov. Geterotsiklik halqa saqlovchi birikmalarning anksiolitik faolligi. *Latin American journal of education* 5.7 (2025): 470-478.

8. Султонов, Сардор Аллаёр Угли, and Зафар Исомиддинович Саноев. «Оценка нейротропной активности синтетических гетероциклических соединений (обзор литературы).» *Re-health journal* 4 (24) (2024): 33-38.

9. Isomiddinovich, Sanoev Zafar. «Rashidov Sokhib Zamon ugli, Raximboev Sukhrob Davlatyor ugli, Abdinazarov Ibrokhim Tuychievich, Khamroev Tolmas

Tolibovich, Ismailova Dilnoza Safaralievna, & Elmuradov Burkxon Juraevich. (2022). Research of Anticonvulsant Activity of Compound 5-(P-Aminophenyl)-1, 3, 4-Oxadiazole-2-Thion." *Texas Journal of Medical Science* 13: 17-21.

10. Thibaut, Florence. "Anxiety disorders: a review of current literature." *Dialogues in clinical neuroscience* 19.2 (2017): 87-88.

11. Garakani, Amir, et al. "Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options." *Frontiers in psychiatry* 11 (2020): 595584.

12. Хабриев Р.У.(Ред.). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва. 2005, с.832.

13. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта. *Фармакология и токсикология* 1986. №4 с.100-104.

14. Rashidov, S. Z., et al. "Study of psychoactive activity potassium salt 5-(o-aminophenyl)-1, 3, 4-oxadiazole-2-thion (D-361)." *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research* 2.09 (2022): 1-5.

15. Tabatabai, Sayyed Abbas, et al. "Evaluation of anxiolytic, sedative-hypnotic and amnesic effects of novel 2-phenoxy phenyl-1, 3, 4-oxadiazole derivatives using experimental models." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR* 14.Suppl (2015): 51.

РЕЗЮМЕ

НОВОСИНТЕЗИРОВАННАЯ
КАЛИЕВАЯ СОЛЬ ПРОИЗВОДНОГО
1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА 5-(О-АМИНОФЕНИЛ)-
1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОНА
АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ
НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Султанов Сардор Аллаяр угли^{1,2},
Саноев Зафар Исомиддинович^{1,2},
Исмаилова Дилноза Сафаралиевна¹,
Элмурадов Бурхон Жураевич¹

¹Институт химии и растительных
веществ имени академика С.Ю. Юнусова,
Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский Государственный медицинский
университет, Ташкент, Узбекистан
sardorsultanov274@gmail.com

Ключевые слова. Калиевая соль 5-(о-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, Фенамин, Галоперидол, «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт.

Изучены анксиолитическая и нейролептическая активности калиевой соли 5-(о-аминофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона (Д-361) на экспериментальных животных. В исследовании использовали метод «открытого поля», тест приподнятого крестообразного лабиринта, модель галоперидол-индуцированной катаlepsии и пентилентетразоловый тест. Д-361 в дозе 5 мг/кг проявил выраженный анксиолитический эффект по сравнению с контрольной группой, однако его активность была ниже, чем у диазепам. В тесте «открытое поле» данная доза показала наибольшую эффективность. На модели галоперидол-индуцированной катаlepsии Д-361 оказывал достоверное действие по сравнению с контролем, что свидетельствует о наличии элементов нейролептической активности. В модели судорог, вызванных пентилентетразолом, соединение также проявило определённый защитный эффект. Полученные результаты позволяют рассматривать соединение Д-361 как перспективное биологически активное вещество, воздействующее на центральную нервную систему.

SUMMARY

ANXIOLYTIC ACTIVITY AND CERTAIN
NEUROPHARMACOLOGICAL PROPERTIES
OF THE NOVEL 1,3,4-OXADIAZOLE
DERIVATIVE POTASSIUM SALT
5-(O AMINOPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOLE-
2-THION

Sultanov Sardor Allayar o'g'li^{1,2},
Sanoyev Zafar Isomiddinovich^{1,2},
Ismailova Dilnoza Safaraliyevna¹,
Elmuradov Burxon Jurayevich¹

¹Institute of Plant Chemistry named after S.Y.
Yunusov of the Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan
²Tashkent State Medical University, Tashkent,
Uzbekistan

sardorsultanov274@gmail.com

Keywords. Potassium salt 5-(o-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thione, phenamine, haloperidol, EPM, Open field test.

The anxiolytic and neuroleptic activity of the substance 5-(o-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione Potassium salt was studied in laboratory experimental animals. The study used the "open field" test, the elevated plus maze method, haloperidol catalepsies and pentylentetrazole tests. 5-(o-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione Potassium salt is conditionally abbreviated as substance D-361 in the text. The effective anxiolytic therapeutic dose of the substance was 5 mg/kg, which was not significantly anxiolytic compared to the control group, but its activity was lower than that of diazepam. This dose showed the highest efficiency in the "open field" test. In haloperidol-induced catalepsies, D-361 showed an effective effect compared to the control group and showed elements of neuroleptic activity. The substance was found to have a certain protective effect in a pentylentetrazole-induced seizure model. The results obtained indicate that compound D-361 is a promising biologically active substance that affects the central nervous system.

УДК. 615.322:612.353

ВЛИЯНИЕ СУММАРНОГО ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ИЗ *CICER MOGOLTAVICUM* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЧЕТЫРЕХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

Сыров Владимир Николаевич, Ботиров Эркин Ходжаикбарович,
Эгамова Феруза Рустамовна, Юсупова Севар Муминовна

Институт химии растительных веществ имени акад. С.Ю. Юнусова АН РУз,
Ташкент Узбекистан,
syrov46@inbox.ru

Ключевые слова. Токсическое поражение печени, четыреххлористый углерод, сумма флавоноидов из *Cicer mogoltavicum*, гепатозащитное действие.

Введение. В последние годы для лечения заболеваний печени во многих странах широко применяются лекарственные препараты в состав которых входят соединения флавоноидной структуры, содержащиеся во флоре соответствующих регионов [1]. Ранее нами было показано, что многие индивидуальные флавоноиды и суммарные флавоноидсодержащие субстанции, выделенные из местных растительных источников, также оказывали выраженный эффект в этом отношении [2]. На основе суммы флавоноидов из *Vexibia alopecuroides* разработан высокоэффективный гепатозащитный препарат-фланорин [3,4]. В настоящей работе приводятся результаты исследования гепатозащитной активности суммы флавоноидов из *Cicer mogoltavicum* (нут моголтавский).

Цель исследования. Определить наличие и выраженность гепатозащитного действия у суммарного флавоноидсодержащего препарата из *Cicer mogoltavicum* и сравнить его эффектив-

ность с известным гепатопротекторным средством-карсилом.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-200г, содержащихся в обычных условиях и на рационе вивария. Все манипуляции с животными выполняли с соблюдением международных правил (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях) и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института (приказ №04/02-72 от 6 декабря 2023г). Гепатит у животных вызывали ежедневным подкожным введением четыреххлористого углерода (CCl_4) в виде 50% раствора в хлопковом масле в дозе 0,4 мл на 100г массы на протяжении 4^{-х} дней опыта, что является достаточным для создания полноценной биохимической картины острого токсического поражения паренхимы печени крыс [1]. Используемую сумму флавоноидов (СФ) из *Cicer*

mogoltavicum получали следующим образом.

Измельченную воздушно-сухую надземную часть *Cicer mogoltavicum* (1,12 кг), заготовленную в период массового цветения (июль 2023 г.) в окрестностях г. Ангрен Ташкентской области, экстрагировали пятикратно 96%-ным этанолом при комнатной температуре. Объединенные экстракты концентрировали в вакууме до 1,5 л и разбавляли водой до 3,0 л. Полученный раствор подвергали последовательной жидкостно-жидкостной экстракции хлороформом и этилацетатом. Отогнав растворители, получили 30,1 г хлороформной и 42,3 г этилацетатной фракций. Этилацетатную фракцию хромато-графировали на колонке с силикагелем в градиентной системе хлороформ-метанол. Элюированием колонки вышеуказанной смесью в соотношении 7:3 выделили 16,7 г очищенной суммы флавоноидов. Последний высушивания в сушильном шкафу при температуре 60-65°C в течении 3-х часов получили 14,2 г суммы флавоноидов светло-желтого цвета. По данным ВЭЖХ в состав суммы флавоноидов входят кемпферол (23,4%), лютеолин (17,8%), биоханин А 7-О-глюкопиранозид (16,4%) и кемпферол-3-О-глюкуронид (12,3 %).

Вводили СФ из *Cicer mogoltavicum* крысам ежедневно в течение 4 дней параллельно с CCl_4 , за один час до его введения, а затем ещё три дня (при помощи специального зонда в желудок) в дозе 50 мг/кг в виде водной эмульсии с аравийской камедью (из-за плохой растворимости). Группа контрольных крыс наряду с CCl_4 получала адекватное количество эмульсии аравийской камеди. Референс-препаратом в про-

водимых экспериментах был карсил (производитель «Софарма», Болгария), который вводили по той же схеме, что и сумму флавоноидов также в дозе 50 мг/кг. Забой животных производили через 24 часа после заключительного введения СФ и препарата сравнения (в это же время забивали крыс из контрольной группы и группы интактных животных) путем одномоментной декапитации под легким эфирным наркозом.

В сыворотке крови определяли активность ферментов аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) [5], щелочной фосфатазы (ЩФ) [6], глутатион-S-трансферазы [7], содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) [8], а также концентрацию общего билирубина [9]. Непосредственно в печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [10], активность супероксиддисмутазы (СОД) [11] и каталазы [12]. Полученные результаты, характеризующие развитие гепатита и эффективность в этом случае СФ и препарата сравнения, соотносили с данными фиксируемыми в параллельных опытах у интактных крыс.

Статистическую достоверность изменений оценивали с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Как видно из представленной таблицы интоксикация крыс CCl_4 , являющимся сильным гепатотропным ядом [13], существенно отражается на биохимических показателях сыворотки крови. Прежде всего у животных наблюдается повышение активности главных маркеров цитолиза (АлАТ, АсАТ) и холестаза (ЩФ) в 4,2, 1,8 и 2,2 раза соответственно по сравнению с интактными животными. Также в довольно выра-

женной степени увеличивается активность глутатион-S-трансферазы (в 2.3 раза), что является результатом снижения её активности в печени и перехода фермента в кровяное русло в результате повреждение клеточных мембран. Некоторые авторы рассматривают активность глутатион-S-трансферазы в сыворотке крови как не менее чувствительный, чем АлАТ, маркер цитолиза гепатоцитов [14]. В сыворотке крови животных с токсическим гепатитом помимо гиперферментемии выявляется увеличение содержание СМП (в 1.9

раза), являющиеся неспецифическими маркерами эндогенной интоксикации организма. Их количество заметно возрастает в сыворотке крови при самых различных патологических состояниях в результате нарушений в течении некоторых метаболических процессов [15].

О серьезном нарушении функционального состояния печени в проводимых экспериментах свидетельствует значительное повышение концентрации в сыворотке крови общего билирубина.

Таблица 1.

Влияние суммы флавоноидов из *Cicer mogoltavicum* и карсила на некоторые биохимические показатели сыворотки крови крыс, при отравлении их CCl_4 ($M \pm m$, $n=6$)

Условия эксперимента	Интактные животные	Контроль (CCl_4 -гепатит)	CCl_4 -гепатит+сумма флавоноидов из <i>Cicer mogoltavicum</i>	CCl_4 -гепатит+карсил
АлАТ, мМ ПВК/мл/час	0,94±0,04	3,98±0,25*	1,52±0,08*,**	1,28±0,06*,**,1
АсАТ, мМ ПВК/мл/час	1,46±0,12	2,58±0,18*	1,82±0,16**	1,52±0,14**
ЩФ, Ед/л	178,2±15,4	392,6±22,4*	218,0±17,6**	190,4±16,2**
Глутатион-S-трансфераза, моль/л•мин	28,2±3,4	64,6±7,2*	42,2±5,2*,**	36,4±4,8**
СМП, Е 254 нм/г белка	3,88±0,12	7,24±0,42*	4,18±0,16**	3,98±0,14**
Общий билирубин, мкмоль/л	13,84±2,6	30,24±4,6*	15,40±3,6**	14,20±3,2**

Примечание. *-достоверно к показателям интактных животных, ** -к контролю, ¹-между показателями в группах крыс, получавших СФ и карсил ($p < 0,05$).

Последнее свидетельствует о нарушении резорбции этого соединения из крови клетками печени, дальнейшего связывания его с глюкуроновой кислотой и выведения. На представленном рисунке показано, что в печени крыс,

после введения CCl_4 резко активизируется перекисное окисления липидов, на что указывает повышение на 80.0% содержание одного из конечных продуктов этого процесса – МДА. Эти негативные изменения происходят на фоне

снижения активности антиоксидантных систем печени. Активность СОД оказалась пониженной на 45.6%, а активность каталазы на 35.2%.

Введение животным исследуемого суммарного флавоноидсодержащего препарата показало наличие у него определенных гепатопротекторных свойств (табл.). Так активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови была повышена в этом случае только на 61.7 и 24.6%, что было ниже, чем в контроле на 61.8 и 29.5%. Аналогичные изменения происходили и с активностью ЩФ и глутатион-S-трансферазы. В группе животных с поражением печени CCl_4 и получавших исследуемую субстанцию (меньше контрольного значения на 44.5 и 34.7%).

Показатели содержания общего билирубина и среди молекулярных пептидов достоверно не отличались от показателей интактных животных.

Таким образом, введение животным суммы флавоноидов из *Cicer mogoltavicum* при интоксикации их CCl_4 существенно уменьшает его гепатоксичность.

Проявила себя сумма флавоноидов из *Cicer mogoltavicum* и как средство с довольно выраженной антиоксидантной активностью. Из рисунка видно, что её введения крысам с поражением печени четырехлористым углеродом в значительной степени блокирует процессы перекисного окисления липидов и повышает при этом активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Ингибирование процессов перекисного окисления липидов под действием полифенольных соединений многими авторами рассматривается как один из возможных механизмов их позитивного действия при различных патологических состояниях, в так числе и заболеваниях печени [16].

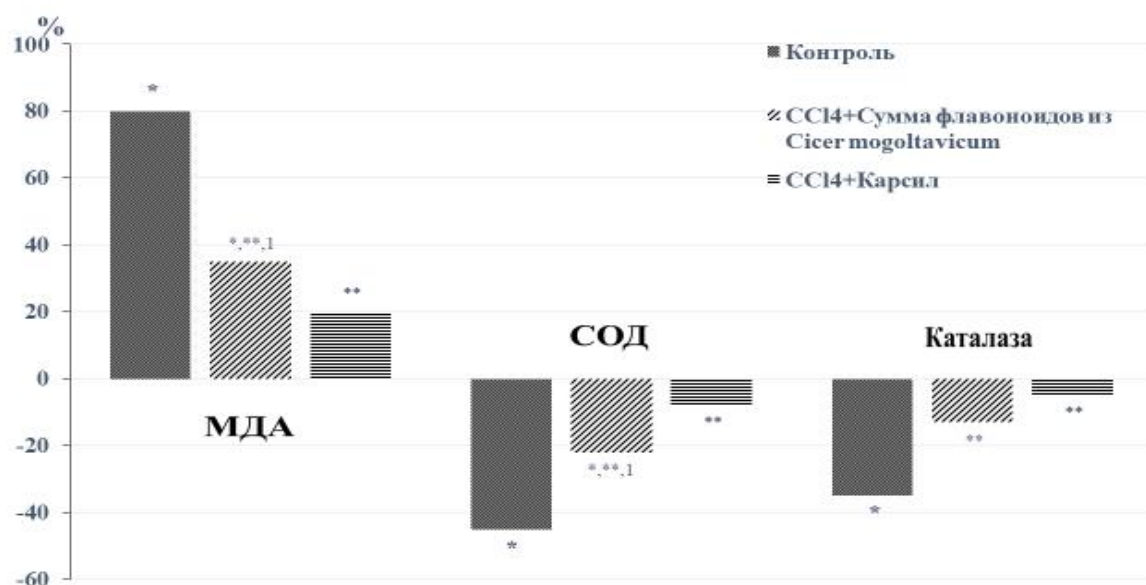


Рис. Влияние суммы флавоноидов из *Cicer mogoltavicum* и карсила на содержание МДА, активность СОД и каталазы печени крыс при отравлении их CCl_4 (n=6).

*-Достоверно к показателям интактных животных, ** -к контролю, ¹-между группами животных, получавших СФ и карсил (p<0,05).

Сравнения эффективности исследуемого флавоноидсодержащего препарата и карсила (табл. и рис.) видно, что он по активности несколько уступает известному лекарственному средству, хотя и по целому ряду рассматриваемых показателей достоверных различий между ними не выявлено. В этой связи флавоноидсодержащий препарат из *Cicer mogoltavicum* может представлять определенный интерес в качестве гепатозащитного средства при разработке биологически активных добавок, используемых в комплексном лечении токсических поражений печени.

Выводы.

1. Суммарный флавоноидсодержащий препарат из *Cicer mogoltavicum* проявляет достоверное гепатопротекторное действие в отношении функционального состояния печени на фоне её экспериментального токсического поражения CCl_4 , на что указывает положительная динамика биохимических показателей сыворотки крови (активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, глутатион-S-трансферазы, содержание общего билирубина и среднемолекулярных пептидов), а также содержание малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы в ткани печени.

2. По гепатозащитному действию суммарный флавоноидсодержащий препарат по большинству исследуемых показателей достоверно не отличается от соответствующего действия известного лекарственного гепатопротекторного средства – карсила.

Список литературы

1. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Гепатопротекторы – Смоленск: Изд-во СГМА, 2006.-140 с.

2. Сыров В.Н., Юсупова С.М., Пулатова Л.Т. и др. Изучение взаимосвязи структуры флавоноидов и их гепатозащитной активности в условиях экспериментальной гелиотриновой гепатотоксемии // Инновации в науке.– 2019.– №6 (94).– С. 30-34.

3. Сыров В.Н., Юсупова С.М., Пулатова Л.Т. и др. Фланорин как эффективное гепатозащитное и иммуномодулирующее средство у животных с поражением печени четыреххлористым углеродом // Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.– 2019. - №9 (63). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/7721>.

4. Сыров В.Н., Эгамова Ф.Р., Юсупова С.М. Результаты экспериментального изучения фланорина и гепалипина в качестве фармакокорректирующих средств нарушенного прооксидантно-антиоксидантного баланса печени старых крыс // Журн. теор. и клин. мед.-2024.-№1.-С. 66-69.

5. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases // Amer. J. Clin. Pathol.-1957.-288(1).-P. 56-63. Doi: 10.1093/ajcp/28.1.56.

6. Bessey O.A., Lowry O.H., Brock M.J. A method for the rapid determination of alkaline phosphates with five cubic millimeters of serum // J. Biol. Chem. – 1946.- 164.- P.321-329. Doi: org/10.1016/S0021-9258(18)43072-4.

7. Habig W.H., Rabst M.J., Jacoby W.B. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem.-1974.-249 (22).-P. 7130-7139.

8. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме

крови при некротических заболеваниях//Клин. мед. – 1981.-№10.- С. 38-42.

9. Jendrassik L., Grof P. Determination of Direct and indirect bilirubin// Biochemische Zeitschrift.-1938.-297.-P. 81-89.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты//Современные методы в биохимии/Под ред. В.Н. Ореховича.-М.: Медицина, 1977.-С. 66-68.

11. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека//Лаб.дело.-1983.-№10.-С.30-33.

12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. и др. Метод определения активности каталазы//Лаб. дело.-1988.-№1.-С. 16-19.

13. Губский Ю.И. Коррекция хими-

ческого поражения печени.- Киев: Здоров'я, 1989.-166 с.

14. Igarashi T., Muramatsu H., Ohmori S. et al. Plasma glutathione S-transferase in carbon tetrachloride treated rats and its association to hepatic cytosolic isozymes// Jpn. J. Pharmacol.-1988.-46(3).- P. 211-216.

15. Парфенкова Г.А., Чернядьева Н.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации (обзор литературы)//Врач. Дело.-1987.-№4.-С. 72-77.

16. Асраров М.И., Абдуллаева Г.Т., Файзиева З.Ш., Исамухамедова Д.Р., Шодмонова М.К. Изучение антиоксидантных свойств некоторых полифенолов на процесс ПОЛ в мембранах митохондрий// Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.– 2019. - №12 (66). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/8395>.

REZUME

**CICER MOGOLTAVICUM DAN OLINGAN
FLAVONOID SAQLOVCHI YIG'MA
PREPARATNING UGLEROD TETRAXLORID
INTOKSIKATSIYASI SHAROITIDA
JIGARNING FUNKSIONAL HOLATIGA
TA'SIRI**

**Sirov Vladimir Nikolayevich,
Botirov Erkin Xojiakbarovich,
Egamova Feruza Rustamovna,
Yusupova Sevar Muminovna**

*S.Y.Yunusov nomidagi O'zbekiston Respublikasi
Fanlar Akademiyasi o'simlik moddalari
kimyosi instituti, Toshkent, O'zbekiston,
syrov46@inbox.ru*

Kalit so'zlar. *Jigarning toksik shikastlanishi, uglerod tetraxloridi, Cicer mogoltavicum flavonoidlari yig'masi, gepatoprotektiv ta'sir.*

Tajribalar 180-200 g og'irlikdagi erkak kalamushlarda o'tkazildi. Ulardagi jigarning toksik shikastlanishi uglerod tetraxlorid bilan chaqirildi (paxta yog'iga 50% eritma sifatida 0,4 ml dozada 100 g 4 kun davomida teri ostiga yuborildi). O'rganilgan flavonoidlar miqdori hayvonlarga 50 mg/kg dozada 4 kun davomida CCl₄ bilan parallel ravishda, so'ngra yana uch kun davomida kiritildi. Solishtirma preparat sifatida karsil (50 mg/kg) olindi. Bunda *Cicer mogoltavicum* dan olingan flavonoid saqllovchi yig'ma preparat aniq hepatoprotektor ta'sirga egaligi aniqlandi. Uning ta'siri ostida qon zardobida gepatitda keskin ko'tariluvchi aminotransferazalar, ishqoriy fosfataza va glutathion-S-transferaza faolligi pasaydi. Umumiy bilirubin va o'rtacha molekulyar og'irlikdagi peptidlar darajasi normal holatga yaqinlashdi. Lipid peroksidlanish jarayonlari jigar to'qimalarida sezilarli darajada ingibirlandi va superoksiddismutaza va katalazaning faolligi normal holatga tiklandi. Gepatoprotektiv ta'sirga ko'ra, *Cicer mogoltavicum* dan olingan flavonoid saqllovchi yig'ma preparat o'rganilgan parametrlarning aksariyatida taniqli gepatoprotektiv vosita karsilning tegishli ta'siridan sezilarli darajada farq qilmadi.

SUMMARY

**EFFECT OF THE TOTAL FLAVONOID-
CONTAINING PREPARATION FROM *CICER
MOGOLTAVICUM* ON THE FUNCTIONAL
STATE OF THE LIVER DURING CARBON
TETRACHLORIDE INTOXICATION**

**Syrov Vladimir Nikolayevich,
Botirov Erkin Xojiakbarovich,
Egamova Feruza Rustamovna,
Yusupova Sevar Muminovna**

*Yunusov Institute of Chemistry of Plant
Substances of the Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan
syrov46@inbox.ru*

Key words. *Toxic liver damage, carbon tetrachloride, the sum of flavonoids from Cicer mogoltavicum, hepatoprotective effect.*

The experiments were carried out on male rats weighing 180-200 g. Toxic liver damage in them was caused by carbon tetrachloride (injected as a 50% solution in cottonseed oil at a dose of 0.4 ml per 100 g for 4 days subcutaneously). The studied amount of flavonoids was administered orally to animals at a dose of 50 mg/kg for 4 days in parallel with CCl₄, and then for three more days. The reference drug was karsil (50 mg/kg). It was found that the total flavonoid-containing preparation from *Cicer mogoltavicum* has a significant hepatoprotective effect. Under its influence, the activity of aminotransferases, alkaline phosphatase, and glutathione-S-transferase in blood serum decreases, which are sharply elevated in hepatitis. The levels of total bilirubin and average molecular weight peptides are approaching normal. Pronounced processes of lipid peroxidation are significantly inhibited in liver tissue, and there is a tendency to restore the normal activity of superoxide dismutase and catalase. According to the hepatoprotective effect, the total flavonoid-containing drug from *Cicer mogoltavicum* does not significantly differ from the corresponding effect of the well-known medicinal hepatoprotective agent, karsil, in most of the studied parameters.

УДК 615.454.1:618.1:579.864.1

ВАГИНАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ С БИОТИКАМИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Ташмухамедова Мукаддас Абдусаматовна,
Азимова Мунира Тахировна

Ташкетский фармацевтический институт
tmukaddas72@gmail.com

Ключевые слова: вагинальные суппозитории, биотики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, микрофлора влагалища, дисбиоз, лактобактерии.

В статье рассмотрены современные аспекты применения вагинальных суппозиториях с биотиками для профилактики и лечения дисбиотических нарушений влагалищной микрофлоры. Представлены основные виды биотиков, используемых в гинекологической практике: пробиотики, пребиотики и синбиотики. Описаны механизмы действия биотиков, преимущества вагинальных суппозиториях как лекарственной формы, а также перспективы разработки современных препаратов. Показано, что применение вагинальных свечей с пробиотиками способствует восстановлению нормального биоценоза влагалища, снижению частоты рецидивов бактериального вагиноза и повышению эффективности комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний [1].

Введение. Микробиоценоз влагалища является важным фактором поддержания репродуктивного здоровья женщины. Основу нормальной вагинальной микрофлоры составляют лактобактерии, обеспечивающие кис-

лую среду и препятствующие колонизации патогенных микроорганизмов. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры может приводить к развитию бактериального вагиноза, кандидоза и других воспалительных заболеваний [1, 2].

В последние годы особое внимание уделяется применению биотиков для коррекции вагинального дисбиоза. Использование вагинальных суппозиториях позволяет доставлять активные компоненты непосредственно в очаг патологического процесса, обеспечивая локальный терапевтический эффект и минимальное системное воздействие [3].

Основная часть. Биотики представляют собой вещества и микроорганизмы, оказывающие положительное влияние на нормальную микрофлору кишечника и общее здоровье организма. В современной фармацевтической практике выделяют следующие группы биотиков. Ниже приведена таблица краткое различительные стороны биотиков 1-таблица.

Краткие различительные стороны биотиков

Вид	Что это	Основная функция
Пробиотики	Живые бактерии	Заселяют полезную микрофлору
Пребиотики	Пищевые волокна	Питают полезные бактерии
Синбиотики	Комбинация пробиотиков и пребиотиков	Усиливают действие друг друга
Постбиотики	Метаболиты бактерий	Биологически активное воздействие

Пробиотики – живые микроорганизмы (чаще бактерии и дрожжи), которые поддерживают баланс кишечной микрофлоры. Наиболее известные: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*. Основными функциями пробиотиков является нормализация микрофлоры кишечника и влагалища, подавление роста патогенных микроорганизмов, повышение иммунной защиты организма, улучшение процессов пищеварения и всасывания питательных веществ, снижение риска дисбактериоза при применении антибиотиков. Пробиотики широко применяются в медицине, фармации и пищевой промышленности при производстве капсул, порошков, суппозиторий, кисломолочных продуктов и биологически активных добавок. Поскольку пробиотики содержат живые микроорганизмы, условия хранения имеют большое значение для сохранения их активности. Основными условиями хранения является температурные хранения обычно от +2 °С до +8 °С, защита от влаги и прямого солнечного света, хранение в герметичной упаковке, а также соблюдение сроков годности производителя. Нарушение усло-

вий хранения приводит к снижению жизнеспособности микроорганизмов и уменьшению эффективности препарата. Для повышения стабильности пробиотиков применяют методы лиофилизации и микрокапсулирования [10].

Пребиотики – вещества, стимулирующие рост полезных бактерий. Они стимулируют рост полезной микрофлоры, улучшают работу кишечника и способствуют синтезу витаминов группы В и К. Наиболее распространёнными пребиотиками являются инулин, лактулоза, олигофруктоза и фруктоолигосахариды. Пребиотики обладают следующими функциями, как стимулирование роста полезных бактерий кишечника, улучшение пищеварения и всасывания минералов, укрепление иммунной системы, снижение роста патогенной микрофлоры, поддержание нормального состояния желудочно-кишечного тракта. Их широко применяют в фармацевтической промышленности, диетическом питании и производстве функциональных продуктов. Они входят в состав биологически активных добавок, детского питания, кисломолочных продуктов и лекарственных форм. Пребиотики обладают большей

стабильностью по сравнению с пробиотиками, однако условия хранения также влияют на их качество. Хранятся они в сухом месте, нужно избегать воздействия прямого солнечного света, поддерживать температуру не выше +25 °С, хранить в герметичной упаковке для защиты от влаги. Повышенная влажность и высокая температура могут привести к изменению структуры пребиотических веществ и снижению их функциональной активности [11].

Синбиотики – комбинации пробиотиков и пребиотиков в одном продукте или препарате. Они улучшают выживаемость полезных бактерий, усиливают эффект пробиотиков и помогают быстрее восстановить микрофлору кишечника. Они обладают следующими функциями. Это восстановление нормальной микрофлоры кишечника, повышение жизнеспособности пробиотических микроорганизмов, улучшение процессов пищеварения, укрепление иммунной системы, снижение риска дисбактериоза и воспалительных процессов. Синбиотики применяются в медицине, фармацевтической промышленности и лечебном питании. Они входят в состав капсул, порошков, функциональных пищевых продуктов и вагинальных лекарственных форм. Условия хранения синбиотиков зависят от стабильности пробиотических микроорганизмов и свойств пребиотиков. Им предъявляются следующие требования хранения. Хранить при температуре от +2 °С до +8 °С, если это указано производителем, защищать от влаги и прямого солнечного света, хранить в герметичной упаковке, соблюдать сроки годности и рекомендации производителя. Нарушение условий хранения может привести к сниже-

нию жизнеспособности пробиотиков и уменьшению эффективности и биодоступности синбиотического комплекса. Для повышения стабильности синбиотиков применяют методы лиофилизации, микрокапсулирования и использование защитных носителей [12].

Постбиотики – эти продукты жизнедеятельности полезных бактерий. К ним включают органические кислоты, ферменты, пептиды, короткоцепочечные жирные кислоты. Они оказывают противовоспалительное действие, иммуномодулирующий эффект, защиту слизистой кишечника, поддержание нормальной микрофлоры кишечника, улучшение барьерной функции слизистых оболочек, антиоксидантное и антимикробное действие. Постбиотики обладают высокой стабильностью и безопасностью, так как не содержат живых микроорганизмов. Благодаря этому они широко применяются в фармацевтической промышленности, косметологии и производстве функциональных продуктов питания. Постбиотики более устойчивы к внешним условиям по сравнению с пробиотиками, однако для сохранения их активности необходимо соблюдать условия хранения.

Хранение постбиотиков производится следующим образом. Хранить в сухом и защищённом от света месте, поддерживать температуру не выше +25 °С, избегать воздействия влаги и высоких температур, хранить в герметичной упаковке.

Соблюдение условий хранения позволяет сохранить биологическую активность постбиотиков и стабильность лекарственных или пищевых форм.

Наиболее широко в составе вагинальных препаратов используют

ся штаммы *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei*. Данные микроорганизмы способны продуцировать молочную кислоту, поддерживать физиологический уровень pH и ингибировать рост патогенной микрофлоры [1].

Существуют различные виды свечей (суппозиториев) с биотиками – пробиотиками, пребиотиками и синбиотиками, применяемые преимущественно в гинекологии для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Пробиотические свечи содержат живые полезные микроорганизмы, чаще всего лактобактерии. Например, Неопробио–содержит штаммы *Lactobacillus plantarum*, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus durans*. Кольпофлор – содержит *Lactobacillus acidophilus*, *L. crispatus*, *L. rhamnosus* и молочную кислоту. Ацилакт-лактобактерии ацидофильные содержит *Lactobacillus acidophilus*, Vagi Biom-Natural–пробиотические суппозитории для поддержания вагинальной микрофлоры.

Пребиотические свечи содержат вещества, стимулирующие рост собственной полезной микрофлоры. Например, Cumlaude Lab Prebiotic Vaginal Ovules–содержат альфа-глюкан олигосахарид и молочную кислоту.

Синбиотические свечи содержат одновременно пробиотики и пребиотики. Например, Biom Probiotics Boric Acid+Probiotics–содержат пробиотики, пребиотики и молочную кислоту. Вагифлорин–содержит растительные компоненты и лактобактерии.

Вагинальные суппозитории являются одной из наиболее эффективных лекарственных форм для локальной

терапии гинекологических заболеваний. Они обладают следующими преимуществами, как быстрое достижение терапевтического эффекта, высокая биодоступность активных компонентов, минимизация системного воздействия, так и снижение риска побочных эффектов, и удобство в применении.

Суппозитории используют для профилактики гипертонического криза, при спазмах сосудов и бронхов, аритмий сердца и респираторных нарушений. По способу введения в полости тела суппозитории подразделяются на следующие типы: ректальные (*suppositorium rectale*) для ректального введения, вагинальные (*suppositorium vaginale*) суппозитории для введения во влагалище и палочки (бациллы-*bacilli*) для введения в мочевыводящие пути, и различные свищи. Суппозиторные основы могут быть гидрофильными и липофильными. К гидрофобным основам включают масло какао, парафин и сплавы различных масел, конденсированные растительные и животные масла, витепсол, эстаринум, лазупол, ланолин, восковые сплавы конденсированных масел, твердый парафин и другие основы [6,7].

Современные гидрофильные основы представлены полиэтиленгликолями, которые проходят через конденсацию полимеров этиленоксида и воды. За рубежом ПЭГ(полиэтиленгликоль) основы известны под названием «карбовакс» США, «скурол» Франция, «суппофарм» Германия. Также к ним относят желатин-глицериновый и мыльно-глицериновые основы. Их реже применяют в производстве суппозиториев, хотя они включены в фармакопеи различных стран [6,7,8].

При разработке суппозиторных

препаратов важное значение имеет обеспечение стабильности пробиотических микроорганизмов и сохранение их жизнеспособности в процессе хранения [4]. Пробиотические микроорганизмы оказывают комплексное действие на вагинальную микрофлору. Основными механизмами их действия являются продукция молочной кислоты и поддержание кислого рН, синтез бактериоцинов, ингибирование адгезии патогенных микроорганизмов, повышение местного иммунитета, восстановление нормального биоценоза влагалища.

В технологии суппозиторий разделяют следующие виды приготовления. Метод выкатывания, выливания и прессования. В производстве чаще используют метод выливания, метод выкатывания реже используют в аптеках с рецептурным отделом. При технологии приготовления по методу выкатывания должны учитывать добавление препаратов к основам. Биотики (пробиотики, пребиотики, синбиотики) в суппозиторную массу вводят с учетом их чувствительности к температуре, влаге и механическому воздействию. Технология зависит от природы основы и свойств самих биотиков.

Способы введения биотиков в суппозиторную массу. Введение в охлажденную основу. Пробиотические микроорганизмы чувствительны к высокой температуре, поэтому их добавляют в предварительно расплавленную и затем охлажденную до 35–40 °С основу. Это позволяет сохранить жизнеспособность бактерий. Чаще используют жировые основы (масло какао, витепсол, твердый жир). Диспергирование порошка. Лиофилизированные биотики вводят

в виде тонкодисперсного порошка. Порошок равномерно распределяют в небольшой части основы, затем смешивают с общей массой до получения однородной суспензии.

Для предотвращения агломерации применяют мягкое перемешивание. Использование защитных компонентов также играет немаловажную роль. Для повышения стабильности пробиотиков в состав могут вводить защитные вещества. Это лактоза, инулин, крахмал, глицерин, полисахариды. Эти компоненты выполняют крио- и термозащитную функцию, а также поддерживают жизнеспособность микроорганизмов при хранении.

Следующий этап является формированием суппозитория. После равномерного распределения биотиков массу разливают в формы или прессуют. Процесс проводят быстро, избегая перегрева и длительного контакта с воздухом. Готовые суппозитории хранят при пониженной температуре (обычно 2–8 °С) для сохранения активности биотиков.

Особенности в технологии, нельзя перегревать основу выше допустимой температуры, необходимо контролировать влажность, желательно использовать асептические условия, важно обеспечивать равномерность распределения микроорганизмов в массе. Биотики в суппозиториях широко применяются в гинекологии для восстановления вагинальной микрофлоры и профилактики дисбиотических состояний.

Исследования показывают, что применение пробиотиков способствует снижению частоты рецидивов бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита [2,3]. Современные

исследования в области фармацевтической технологии направлены на создание препаратов с повышенной стабильностью и эффективностью. Перспективными направлениями являются использование микрокапсулирования пробиотиков, разработка комбинированных суппозиторий, включение растительных экстрактов и иммуномодуляторов, создание препаратов пролонгированного действия.

Особое значение имеет разработка технологий, обеспечивающих сохранение жизнеспособности микроорганизмов в процессе производства и хранения [5,9].

Заключение. Вагинальные суппозитории с биотиками являются перспективным направлением современной гинекологической терапии. Их применение способствует восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, снижению риска рецидивов инфекционно-воспалительных заболеваний и повышению эффективности комплексного лечения. Совершенствование технологий производства и разработка новых комбинированных составов открывают широкие возможности для создания безопасных и высокоэффективных препаратов [1, 2].

Список литературы

1. Леонова М.В. Пробиотики в лечении вагинальных инфекций: эффективность с позиции доказательной медицины // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 148–154.
2. Дикке Г.Б. Пробиотики в восстановлении нормального микробиоценоза влагалища и профилактике рецидивов бактериальных инфекций // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 6. – С. 97–105.
3. Van de Wijgert J., Verwijs M.C.

Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: systematic review // BJOG. – 2020. – Vol. 127, № 2. – P. 287–299.

4. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. ФС.3.3.1.0077.18. Пробиотик лактобактерий монокомпонентный, суппозитории вагинальные. – Москва, 2018. – 18 с.

5. McMillan A., Rulisa S., Sumarah M. et al. A multi-platform metabolomics approach identifies novel biomarkers associated with bacterial diversity in the human vagina // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 14174.

6. Государственная Фармакопея Республики Узбекистан первое издание том 2, часть 1. Стр. 2502-2504. г. Ташкент-2021.

7. Государственная Фармакопея СССР XI издание, выпуск 2. Москва «Медицина» 1990 г. Стр.151-153.

8. Карнышева Н.Г., Стадникова Л.А., Зубенко М.С. Международный научный журнал «Инновация наука» №5-2/2023. С. 170-172.

9. Зурабян, С.Э. Номенклатура природных соединений: Справочное пособие / С.Э. Зурабян - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 204 с.

10. Олескин А.В., Шендеров Б.А. Пробиотики, психобиотики и метабиотики: проблемы и перспективы // Eco-Vector journal Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация № 3 2020. Стр.233-243.

11. Rohit Sharma., Yogendra Padvad Plant-polyphenols based second-generation synbiotics: Emerging concepts, challenges, and opportinites//Science Direct, №77, September 2020, 110785.

12. Paulina Markowiak., Katarzyna Śliżewska 2017 Sep 15;9(9):1021. doi: 10.3390/. P. 1-5.

REZUME**BIOTIKLAR QO'SHILGAN VAGINAL
SUPPOZITORIYALAR: VAGINAL
MIKROFLORANI QAYTA TIKLASHGA
ZAMONAVIY YONDASHUVLAR****Toshmuhamedova Muqaddas
Abdusamatovna,
Azimova Munira Taxirovna**Toshkent farmatsevtika instituti
tmukaddas72@gmail.com

Kalit so'zlar: vaginal süpozitoriylar, biotiklar, probiyotiklar, prebiyotiklar, sinbiyotiklar, qin mikroflorasi, disbioz, laktobakteriyalar.

Maqolada vaginal mikrofloraning disbiotik buzilishlarini oldini olish va davolash uchun biotiklar bilan vaginal süpozitoriylardan foydalanishning zamonaviy jihatlari ko'rib chiqilgan. Ginekologik amaliyotda qo'llaniladigan biotiklarning asosiy turlari: probiyotiklar, prebiyotiklar va sinbiyotiklar keltirilgan. Biotiklarning ta'sir mexanizmlari, vaginal süpozitoriylarning dori shakli sifatidagi afzalliklari, shuningdek, zamonaviy dori vositalarini ishlab chiqish istiqbollari tasvirlangan. Probiyotiklar qo'shilgan vaginal svechalardan foydalanish qinning normal biotsenozini tiklashga, bakterial vaginoz qaytalanish chastotasini kamaytirishga va yuqumli-yallig'lanish kasalliklarini kompleks davolash samaradorligini oshirishga yordam berishi ko'rsatilgan.

SUMMARY**VAGINAL SUPPOSITORIES WITH
BIOTICS: MODERN APPROACHES
TO THE RESTORATION OF VAGINAL
MICROFLORA****Tashmukhamedova Mukaddas
Abdusamatovna,
Asimova Munira Takhirovna**Tashket Pharmaceutical Institute
tmukaddas72@gmail.com

Keywords: vaginal suppositories, biotics, probiotics, prebiotics, synbiotics, vaginal microflora, dysbiosis, lactobacilli.

The article discusses modern aspects of the use of vaginal suppositories with biotics for the prevention and treatment of dysbiotic disorders of the vaginal microflora. The main types of biotics used in gynecological practice are presented: probiotics, prebiotics and synbiotics. The mechanisms of action of biotics, the advantages of vaginal suppositories as a dosage form, as well as the prospects for the development of modern drugs are described. It has been shown that the use of vaginal suppositories with probiotics helps restore the normal biocenosis of the vagina, reduce the recurrence rate of bacterial vaginosis and increase the effectiveness of complex therapy of infectious and inflammatory diseases.

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЗИЗИФАН»

Хаджиева Умида Абдулхаевна¹, Турсунова Лазиза Икрамджановна¹,
Ахмедов Олий Равшанович¹, Мавланов Шухрат Равшан ўғли²
Саидкаримова Ёрқиной Тохтаевна³

Узбекский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт¹
ООО «farmatsiya-innovatsiya markazi»²
Ташкентский фармацевтический институт³
tursunova88@mail.ru

Ключевые слова: гипертония, активность, лекарственные растения, препарат «Зизифан», мочегонное действие.

Введение. Артериальная гипертония (гипертензия, гипертоническая болезнь) - самое частое хроническое заболевание у взрослых, связанное с повышением артериального давления. Полностью вылечить это заболевание невозможно, однако артериальное давление можно держать под контролем. Повышенное давление - одно из трех факторов риска ишемической болезни сердца, которые можно контролировать (риск в данном случае подразумевает не только то, как высоко поднимается давление, но и время, в течение которого наблюдается повышенное давление). Своевременный контроль над давлением поможет снизить риск заболевания почек. Чем раньше выявлена артериальная гипертония и начали за ней наблюдать в динамике, тем меньше риск развития осложнения гипертонической болезни в будущем. переустройства организма (климакс), чрезмерное употребление соли [1].

Эпидемиология ГБ: За последние

30 лет (с 1990 по 2024 г) число людей с гипертонией почти удвоилось - с 650 млн. до 1,28–1,4 млрд. Около 600 млн. человек (≈44 %) даже не подозревают о наличии у себя гипертонии. Только около 23 % людей с АГ имеют хорошо контролируемое артериальное давление (≤140/90 мм рт. ст.). При разных диагностических критериях (например, 130/80 мм рт. ст.) распространенность может превышать 50 % взрослого населения [2].

Поиск и разработка новых лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, обусловленной широким распространением, сложностью патогенеза данных болезней. Наиболее распространенными болезнями из этой нозологической группы являются различные группы гипертонии, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия, и другие. Очень часто эти заболевания имеют взаимозависимый характер и

сопровожаются повышенным артериальным давлением, отечностью, образованием сосудистых тромбов. В комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы используют гипотензивные, антикоагулянтные и диуретические средства, которые назначают одновременно [3-4].

Препараты растительного происхождения содержат вещества, созданные в живой системе, и поэтому могут органично участвовать в обменных процессах человеческого организма, что позволяет применять их при хронических заболеваниях в течение длительного времени. Именно по этой причине препараты из растительного сырья, как правило, менее аллергенны, чем синтетические лекарственные средства. Они обладают рядом неоспоримых достоинств: низкой токсичностью, легкой усвояемостью человеческим организмом, возможностью длительного их применения без риска возникновения побочных явлений, мягкостью и надежностью действия [5].

В настоящее время доказана эффективность применения лекарственных препаратов из растительного сырья для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, при этом фитопрепараты не оказывают побочного действия и безвредны при длительном применении [6].

На основе смеси сухих экстрактов известных и разрешенных к использованию в медицинской практике отечественных лекарственных растений: плодов унаби (*Ziziphus jujube* mill.), травы зизифоры цветоножкой (*Ziziphora pedicellata* Pazyet Vved), плодов боярышника кроваво-красного (*Fructus Crataegi*), травы пустырника (*Herba Leonuri*), корни шлемника бай-

кальского (*Scutellaria baicaensis georgi*), плодов шиповника собачьего (*Rosa canina* L.) в Узбекском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте был создан новый гипотензивный препарат - «Зизифан» который защищён патентом РУз № JAP 07359 и получен товарный знак на «Зизифан» (№ MGU 41301 от 26.07.2021 г) [7].

Для получения сухого экстракта препарата «Зизифан» растительное сырьё измельчали и просеивали через сито для листьев и травы до размера 7 мм, для корней - до размера 5 мм, для плодов до размера 0,5 мм. Экстракцию проводили в 70 % этиловом спирте методом мацерации при температуре 55-60 °С в течение 6 часов при постоянном перемешивании. Полученный экстракт отфильтровывали и концентрировали путем отгонки при температуре 70 °С под вакуумом. Полученный густой экстракт сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60-65 °С до постоянного веса. Выход сухого экстракта составил 20,2 %.

Полученный сухой экстракт представляет собой порошок коричневого цвета, со сладковатым вкусом и характерным запахом, содержание суммы флавоноидов составило 2,5 %, содержание дубильных веществ 7,5 %.

Цель исследования. Изучение гипотензивной и диуретической активности препарата «Зизифан».

Материалы и методы исследований. Гипотензивное действие препарата «Зизифан» изучали на кроликах обоего пола массой 2,0-2,5 кг, у которых регистрируется артериальное давление. Артериальное давление измеряли непрямой методом на переднюю ногу животного с помощью аппарата для

измерения артериального давления (AM 6200 Veterinary Monitor Operation Manual (V1.0), Китай) [8]. До введения препарата сравнения измеряли исходное артериальное давление животных и препарат вводили внутривенно в дозе 200 мг/кг. Животным контрольной группы вводили питьевую воду в аналогичном объеме. Артериальное давление регистрировали после введения препарата ежедневно в течение 4 часов и расчет уровня АД производили относительно исходного уровня и показателей контрольной группы, гипотензивный эффект выражали в процентах.

Изучение влияния на прессорное действие адреналина проводили на кроликах обоего пола массой 2,0-2,5 кг, у которых регистрировали артериальное давление и частоту сердечного сокращения (ЧСС). Артериальное давление измеряли неинвазивным методом на передней ноге животного с помощью аппарата для измерения артериального давления и ЧСС пульсоксиметром (AM 6200 Veterinary Monitor Operation Manual (V1.0), Китай) [8]. До введения препарата измеряли исходное артериальное давление животных и ЧСС, препарат вводили внутривенно в дозе 200 мг/кг. Артериальное давление и ЧСС регистрировали после введения препарата и после внутривенного введения раствора адреналина (5 мкг/кг) [9].

Исследования кальций-антагонистического действия препарата «Зизифан» изучали на половозрелых белых крысах самцах массой тела 200-220 г. Кальций индуцированную аритмию вызвали внутривенным введением раствора хлористого кальция в дозе 150 мг/кг. Изменение ритма сердца за-

фиксируют с помощью аппарата ЭКГ (Электрокардиограф VE100, Россия).

Влияние препарата на мочевыделительную систему изучали на беспородных белых крысах самцах массой тела 200-220 г [10].

Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище.

Животных делили на 3 группы по 6 крыс в каждой группе: 1 группа – контрольная (per os дистиллированная вода); 2 группа – опытная, per os «Зизифан» в дозе 50 мг/кг; 3 группа – опытная, per os «Зизифан» в дозе 200 мг/кг.

В течение двух часов до водной нагрузки животных содержали без пищи и воды. Затем крысам внутривенно с помощью зонда вводили изучаемый препарат с водной нагрузкой в количестве 3 % от массы тела. Далее животных помещали в обменные клетки и собирали мочу в течение 1-3, 3-24 часов. Выделенный объем мочи крыс пересчитывали на 100 г массы тела животных.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ Excel. Все данные представлены как среднее значение $M \pm m$ стандартное отклонение, достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически достоверным различие между группами считалась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении исходное систолическое и диастолическое артериальное давление животных составило в среднем 120,5-124,6 мм рт.ст. и 78,0-82,2 мм рт.ст., соответственно.

После введения препарата «Зизифан» через 1 час систолическое артериальное давление животных достовер-

но снизилось на 11,6 %, а диастолическое давление - на 15,8 % в сравнении с исходными показателями. В сравнении с контрольной группой, также наблюдалось снижение показателей артериального давления, т.е. систолическое артериальное давление было ниже на 7,8 %, диастолическое давление - на 12,9 %.

Через 2 часа систолическое артериальное давление животных достоверно снизилось на 12,0 %, а диастолическое давление - на 16,1 % в сравнении с исходными показателями. В сравнении с контрольной группой, также наблюдалось снижение показателей артериаль-

ного давления, т.е. систолическое артериальное давление было ниже на 9,4%, диастолическое давление - на 15,4 %.

Через 3 и 4 часа систолическое артериальное давление животных достоверно снизилось на 17,7 % и 18,1 %, а диастолическое давление - на 20,9 % и 13,6 % в сравнении с исходными показателями соответственно. В сравнении с контрольной группой также наблюдалось снижение показателей артериального давления: систолическое артериальное давление снизилось на 13,4 % и 16,3 %, а диастолическое давление - на 17,5 % и 11,6 %, соответственно (табл.1).

Таблица 1

Влияние препарата «Зизифан» на артериальное давление кроликов ($M \pm m$; $n=5$)

Группа	Артериальное давление, мм рт. ст				
	Исходный АД	ч/з 1 час	ч/з 2 часа	ч/з 3 часа	ч/з 4 часа
	<u>Систолическое</u> <u>Диастолическое</u>	<u>Систолическое</u> <u>Диастолическое</u>	<u>Систолическое</u> <u>Диастолическое</u>	<u>Систолическое</u> <u>Диастолическое</u>	<u>Систолическое</u> <u>Диастолическое</u>
Контроль	<u>120,5±2,3</u> <u>78,0±1,5</u>	<u>119,5±2,4</u> <u>79,5±2,1</u>	<u>121,0±2,5</u> <u>81,5±1,3</u>	<u>118,5±3,6</u> <u>78,8±1,5</u>	<u>121,8±2,5</u> <u>80,3±2,1</u>
«Зизифан»	<u>124,6±3,0</u> <u>82,2±3,4</u>	<u>110,2±2,9^x</u> <u>69,2±1,4^{xy}</u>	<u>109,6±1,7^{xy}</u> <u>69,0±0,9^{xy}</u>	<u>102,6±3,2^{xy}</u> <u>65,0±4,4^{xy}</u>	<u>102,0±1,8^{xy}</u> <u>71,0±4,1</u>

Примечание: x- разница показателя достоверности в сравнении с исходными показателями при $P < 0,05$

y- разница показателя достоверности в сравнении с контрольными показателями при $P < 0,05$.

Таблица 2

**Влияние препарата «Зизифан» на прессорную действия
адреналина у кроликов ($M \pm m$; n=5)**

Группа	Артериальное давление, мм рт. ст		
	Исходный АД	АД после введение зизифана	АД после введение адреналина
	$\frac{\text{Систолическое}}{\text{Диастолическое}}$	$\frac{\text{Систолическое}}{\text{Диастолическое}}$	$\frac{\text{Систолическое}}{\text{Диастолическое}}$
Препарат «Зизифан»	$\frac{123,2 \pm 1,8}{80,2 \pm 1,5}$	$\frac{102,0 \pm 1,8^x}{71,0 \pm 4,1}$	$\frac{145,8 \pm 1,8^{xy}}{89,4 \pm 1,4^y}$

Примечание: x- разница показателя достоверности в сравнении с исходными показателями при $P < 0,05$

y – разница показателя достоверности в сравнении с показателями после введения «Зизифан» при $P < 0,05$.

Таблица 3

**Влияние препарата «Зизифан» на ЧСС при введении адреналина у
кроликов ($M \pm m$; n=5)**

Группа	Частота сердечного сокращения		
	Исходное	Введение препарата	Введение адреналина
«Зизифан»	210,6 \pm 3,2	215,0 \pm 4,7	247,8 \pm 3,7 ^{xy}

Примечание:

x- разница показателя достоверности в сравнении с исходными показателями при $P < 0,05$

y- разница показателя достоверности в сравнении с показателями после введения «Зизифан» при $P < 0,05$

Известно, что прессорное действие адреналина связано с активацией α адренорецепторов и учащение ЧСС связано с стимуляцией бета-адренорецепторов сердца. Препарат «Зизифан» не предотвращает прессорное действие адреналина, из полученных результатов можно предполагать, что его эффект не связан с блокадой адренорецепторов.

При исследовании препарата «Зизифан» на мочевыделительную систему в дозах 50 и 200 мг/кг оказывает заметное стимулирующее влияние на диурез. Препарат «Зизифан» в дозах 50 мг/кг и 200 мг/кг в течение первых 3-х часов после водной нагрузки увеличивает диурез на 27,5 % и 53,8 % в сравнении с контрольной группой. В последующих 3 - 6 часов диурез статистически значимо увеличился в 4,2 и 3,63 раза в отношении контрольной группы. За 6-24 часа экс-

перимента увеличение диуреза составляет в 2,98 и 2,93 раза больше, чем контрольной группой. Общий диурез в дозе

50 мг/кг больше в 2,45 и 2,43 раза, чем контрольных животных. Результаты эксперимента приведены в таблице 4.

Таблица 4

Действие препарата «Зизифан» на диурез животных ($M \pm m$, $n=6$)

Группа	Выделенная моча, мл на 100 г массы тела			
	1 - 3 часа	3 - 6 часа	6 - 24 часа	Общее количество
Контроль	0,91±0,13	0,49±0,07	0,44±0,06	1,84±0,16
«Зизифан», 50 мг/кг	1,16±0,13	2,04±0,09*	1,31±0,13*	4,51±0,28*
«Зизифан», 200 мг/кг	1,40±0,08*	1,78±0,26*	1,29±0,07*	4,47±0,35*

Примечание: *- статистически достоверно по отношению к контрольной группе при $P < 0,05$

Выводы: таким образом, изучение специфической активности препарата «Зизифан» показало, что препарат обладает гипотензивной активностью, не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Он также обладает мочегонным свойством и не вызывает изменений в общем анализе мочи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. / Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва: 2013. 63 с.
2. Артериальная гипертензия: учебное пособие / Кол. авторов; под общ. ред. Е.В. Резник, В.В. Лялиной. – Москва: РУСАЙНС, 2024 – 442 с.
3. «Здоровье сердечно сосудистой системы» Москва. ОЛМА пресс - 2003. - С.348.
4. Мухина Н.А./ «Нефрология» // ГЭОТАР - Медиа. Россия. 2009. -С.434.

5. Ловкова М.Я., Рабинович А.М., Пономарева С.М., Бузук Г.Н., Соколова С.М. / Почему растение лечат // М.: наука.1990. -С. 256.
6. Ковалева Н.Г. / «Лечение растениями» // Медицина. Москва.1972. -С. 254.
7. РУЗ № JAP 07359 “Gipotenziv va diuretic o’simlik vositasi” от 10.04.2023 г и товарный знак на «Зизифан» (№ MGU 41301 от 26.07.2021 г).
8. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации под редакцией члена-корреспондента АМН Украины А.В. Стефанова. Киев 2002. 357 с.
9. Hironori Nakanishi, Norimichi Nakahata and Takehiko Suzuki. A comparative study on the cardiotoxicity of 5-fluorouracil and ftorafur in rabbits // Japan J. Pharmacology. -1981. No31. -P. 480-485.
10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под редакцией д.м.н. Миронова А.Н. Часть 1-Москва: Гриф и К, 2012. -994 с.

REZYUME
“ZIZIPHAN” DORI VOSITASINI
GIPOSENSIV VA DIURETIK FAOLLIIGINI
O’RGANISH

Xadjieva Umida Abdulxaevna¹,
Tursunova Laziza Ikramdjanovna¹,
Axmedov Oliy Ravshanovich¹,
Mavlanov Shuxrat Ravshan o’g’li²,
Saidkarimova Yorqinoy Toxtayevna³

kimyo - farmatsevtika ilmiy-tadqiqot
instituti¹
“FARMATSIYA-INNOVATSIYA MARKAZI”²
Toshkent Farmasevtika instituti³
tursunova88@mail.ru

Kalit so’zlar: dorivor o’simliklar, gipotenziv, diuretik, faollik, quruq ekstrakt, preparat «Zizifan».

Maqolada «Zizifan» dori vositasining gipotenziv faolligi bo’yicha o’tkazilgan tadqiqot natijalari keltirilgan. Preparatning gipotenziv ta’siri 2,0-2,5 kg vaznli, qon bosimi kuzatilgan har ikki jinsdagi quyonlarda o’rganildi. Olingan ma’lumotlar shuni ko’rsatdiki, preparat gipotenziv faollikni namoyon etdi, hayvonlarda sistolik qon bosimi boshlang’ich qiymatlarga nisbatan mos ravish da 17,7 % va 18,1 % ga, diastolik bosim esa 20,9 % va 13,6 % ga kamaydi.

SUMMARY
STUDY OF THE HYPOTENSIVE AND
DIURETIC ACTIVITY OF THE DRUG
“ZIZIFAN”

Khadjieva Umida Abdulxaevna¹,
Tursunova Laziza Ikramdjanovna¹,
Ahmedov Oliy Ravshanovich¹,
Mavlyanov Shuxrat Ravshan ogli²,
Saidkarimova Yorqinoy Toxtayevna³

Uzbek Research Chemical-Pharmaceutical
Institute¹
Pharmaceutical innovation center²
Tashkent Pharmaceutical institute³
tursunova88@mail.ru

Key words: medicinal plants, hypotensive, diuretic, activity, dry extract, drug “Zizifan”.

The article presents the results of a study of the antihypertensive activity of the drug “Zizifan”. The hypotensive effect of the studied drug was studied on rabbits of both sexes weighing 2.0-2.5 kg, in which blood pressure is recorded. The data obtained showed that the drug has antihypertensive activity, while the systolic blood pressure of the animals decreased by 17.7 % and 18.1 %, and diastolic pressure - by 20.9 % and 13.6 % compared with baseline values, respectively.

УДК:616.65-006.55+616.6-036-08

ПРОСТАТА БЕЗИ САРОТОНИДА ЎСМА ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ХАВФ ТАСНИФИНING ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

**Haqqulov Erkin Bekmirzaevich,
Alimov Jaloliddin Usmonxon o'g'li**

*Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Chirchiq filiali,
erkin. khakkulov@mail.ru*

Kalit so'zlar: Prostata bezi sarotoni, glison shkalasi, o'sma lokalizatsiyasi.

Tahlil quyidagi parametrlarni qamrab oldi: o'smaning lokalizatsiyasi, T tasnifi bo'yicha bosqichi, metastazlarning mavjudligi (N toifasi), Glisson shkalasi va International Society of Urological Pathology bo'yicha tasniflash, shuningdek, saraton rivojlanish xavfi.

Periferik soha o'smasi asosiy guruhda 42 (64,6%), nazorat guruhida 36 (65,4%) va giperfaol qovuq terapiyasiz androgen deprivativ terapiya guruhida 19 (63,3%) ishtirokchida aniqlandi. Ishonch darajasi statistik jihatdan muhim farqlar yo'qligini ko'rsatadi ($r > 0,05$).

Markaziy soha o'smasi mos ravishda 7 (10,8%), 5 (9,1%) va 2 (6,7%), holatda kuzatilib, bu ham ahamiyatlilikni ko'rsatadi ($r > 0,05$).

Tahlil shuni ko'rsatdiki, o'sma bosqichi tadqiqot guruhlari o'rtasida bir hil taqsimlangan. Bu esa tanlovning adekvatligini va tadqiqot doirasida davolash samaralarini taqqoslash mumkinligini ko'rsatadi.

Кириш: Простата бези саратони бутун дунё бўйлаб эркакларда энг кўп учрайдиган хавфли ўсмалар орасида ўпка саратонидан кейин иккинчи ўринда туради [8]. Касалланишнинг ўсиши, шунингдек, турмуш тарзининг ғарбла-

шуви, жумладан семириш, кам ҳаракат ҳаёт тарзи ва парҳез омиллари билан боғлиқ бўлади [6].

Бир нечта тадқиқотлар магнит-резонанс томография томонидан аниқланган шикастланишлар учун 0,43 ва 0,63 нинг ижобий прогностик қийматини мос равишда 4 ва 5 даражасида ликертни баҳғолаш билан, шунингдек, саратонни аниқлаш учун 0,97 нинг салбий прогностик қийматини Глиссон $\geq 4+3$ балл билан қайд этди [4]. Простата бези саратонининг локал босқичини аниқ аниқлаш учун, қон қуйилишидан келиб чиққан операциядан кейинги артефактларни минималлаштириш учун, магнит-резонанс томографияни биопсиядан кейин 6 ҳафтадан кечиктирмай ўтказиш тавсия этилади [2]. Бироқ, баъзи тадқиқотчилар ўлчамларидан қатъий назар лимфа тугунларини баҳғолашда, 18F-холин билан позитрон-эмиссион томография компьютер томография учун юқори ижобий прогностик қийматни қайт этишди ва бу нарса 82%га етди. Позитрон-эмиссион томографияда простата специфик мембран антиган Ga68 каби бошқа инновацион индикаторларни ўрганиш,

простата беги саратони лимфа тугунларини кўриш учун янги ва истиқболли йўналишини ифодалайди [5]. Тадқиқотларга кўра, технеций ёрдамида суяк синтиграфияси юқори хавфли беморларда ёки суяк метастазларининг клиник белгилари бўлганларда суяк метастазларини аниқлаш учун ядро тиббиётининг стандарт усули бўлиб қолмоқда.

Клиник тадқиқотларга кўра, усулнинг сезгирлиги, 0,73 дан 0,83 гача ва спецификлиги мос равишда 0,78 ва 0,85 ни ташкил этади [7].

Простата специфик антиган миқдорининг 20 нг/мл дан кам бўлган ҳолатларида технеций синтиграфиясининг паст самарадорлигига қарамай, бу усул ҳали ҳам суяк метастазларини аниқлаш учун «олтин стандарт» ҳисобланади [6]. National comprehensive conser network тавсияларига кўра, суякларни сканерлаш қуйидаги мезонлардан бирига жавоб берадиган эркакларда ўтказилиши керак: T1 клиник ҳолати ва простата специфик антиган даражаси 20 нг/мл дан юқори, T2 клиник ҳолати ва простата специфик антиган даражаси 10 нг/мл дан юқори, T3 ёки T4 босқичида Глиссон индексининг суммар балли 8, ёки метастаз симптомлари мавжуд бўлганда [3].

Простата беги саратонида жарроҳлик даволаш эркакларда ягона усул ҳисобланмайди, аксинча, бу мультимодал даволаш стратегиясининг бир қисмидир. Кўпинча, жарроҳлик аралашуви юқори хавфга эга локал простата беги саратони учун таклиф этилади [1].

Текширув максоди: Простата беги саратонида беморларда ўсма хусусиятлари ва хавф таснифининг қиёсий таҳлилини урганиш ва аниқлик киритиш.

Тадқиқотнинг материал ва усул-

лари: Тадқиқот учун материаллар 2020 йилдан 2025 йилгача Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали ва Самарқанд вилоят ҳудудлараро Ҳосписида ўтказилган клиник тадқиқот доирасида тўпланган. Асосий маълумотлар тўпламига простата беги саратони ташхиси қўйилган ва қовуқнинг гиперфаоллиги кўринишидаги урологик патологияси бўлган беморлар ҳақидаги маълумотлар киритилган.

Асосий гуруҳ: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали ва Самарқанд вилоят ҳудудлараро Ҳосписи шароитида коморбид уролог патология бўйича антроген депривацион терапия фонида, комбинирлашган медикаментоз терапия билан биргаликда, тос туби мушакларини мустаҳкамлаш учун физик машқлар кўринишида комплекс кўмаклашувчи терапия ўтказилган простата беги саратони билан касалланган 80 нафар бемор.

Назорат гуруҳ: Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали ва Самарқанд вилоят ҳудудлараро Ҳосписи шароитида даволанган коморбид уролог патология (гиперфаол қовуқ синдроми) бўйича антроген депривацион терапия фонида, синдром гиперфаол қовуқни комбинирлашган медикаментоз терапияси кўринишида комплекс кўмаклашувчи терапия ўтказилган простата беги саратони билан касалланган 65 нафар беморда ва гиперфаол қовуқни терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳи Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиоло-

гия илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали ва Самарқанд вилоят ҳудудлараро Ҳосписи шароитида даволанган 40 беморда текширув ва даволаш олиб борилган .

Текуширув натижалари ва муҳокамаси: Таҳлил қуйидаги параметрларни қамраб олди: ўсманинг локализацияси, Т таснифи бўйича босқичи, метастазларнинг мавжудлиги (N тоифаси), Глиссон шкаласи ва ISUP бўйича таснифлаш, шунингдек, саратон ривожланиш хавфи.

Периферик соҳа ўсмаси асосий гуруҳда 42 (64,6%), назорат гуруҳида 36 (65,4%) ва гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳида 19 (63,3%) иштирокчида аниқланди. Ишонч даражаси статистик жиҳатдан муҳим фарқлар йўқлигини кўрсатади ($p>0,05$).

Марказий соҳа ўсмаси мос равишда 7 (10,8%), 5 (9,1%) ва 2 (6,7%), ҳолатда кузатилиб, бу ҳам аҳамиятлиликни кўрсатмади ($p>0,05$).

1-жадвал

Турли тадқиқот гуруҳларидаги беморларда ўсма хусусиятлари ва хавф таснифининг қиёсий таҳлили

Мезон	Асосий гуруҳ (n=80)			Назорат гуруҳи (n=65)			Гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳи (n=40)		
	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P	abs	M±m,%	P
Ўсма локализацияси									
Периферик соҳа	42	64,62±5,93	∞	36	65,45±6,41	∞	19	63,33±8,8	∞
Марказий соҳа	7	10,77±3,84		5	9,09±3,88		2	6,67±4,55	
Ўтувчи соҳа	16	24,62±5,34		14	25,45±5,87		9	30±8,37	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,628; p = 0,960								
T									
T2a	10	15,38±4,48	∞	9	16,36±4,99	∞	5	16,67±6,8	∞
T2b	12	18,46±4,81		11	20±5,39		6	20±7,3	
T2c	15	23,08±5,23		14	25,45±5,87		8	26,67±8,07	
T3a	17	26,15±5,45		12	21,82±5,57		6	20±7,3	
T3b	11	16,92±4,65		9	16,36±4,99		5	16,67±6,8	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,627; p = 1,000								

N									
N-	64	98,46±1,53	∞	53	96,36±2,52	∞	29	96,67±3,28	∞
N+	1	1,54±1,53		2	3,64±2,52		1	3,33±3,28	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,569; p = 0,752								
Шкала Глиссона									
<6	30	46,15±6,18	∞	26	47,27±6,73	∞	14	46,67±9,11	∞
7	25	38,46±6,03		22	40±6,61		13	43,33±9,05	
>8	10	15,38±4,48		7	12,73±4,49		3	10±5,48	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,600; p = 0,963								
ISUP									
1	7	10,77±3,84	∞	6	10,91±4,2	∞	3	10±5,48	∞
2	14	21,54±5,1		13	23,64±5,73		6	20±7,3	
3	22	33,85±5,87		19	34,55±6,41		10	33,33±8,61	
4	12	18,46±4,81		11	20±5,39		7	23,33±7,72	
5	10	15,38±4,48		6	10,91±4,2		4	13,33±6,21	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,844; p = 0,999								
Группа риска									
Паст ҳавф	15	23,08±5,23	∞	12	21,82±5,57	∞	7	23,33±7,72	∞
Оралик ҳавф	24	36,92±5,99		21	38,18±6,55		10	33,33±8,61	
Юқори ҳавф	15	23,08±5,23		12	21,82±5,57		8	26,67±8,07	
Ўта юқори ҳавф	11	16,92±4,65		10	18,18±5,2		5	16,67±6,8	
P	Пирсоннинг Хи-квадрати = 0,390; p = 0,999								

Ўтиш соҳасида ўсма мос равишда 16 (24,6%), 14 (25,5%) ва 7 (23,3%) беморда аниқланди. T2a асосий гуруҳда 10 (15,4%), назорат гуруҳида 9 (16,4%) ва гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳида 5 (16,7%) беморда аниқланди. T2b беморларининг барча гуруҳларда учраши бир ҳил бўлди: 12 (18,5%), 11 (20%), ва 6 (20%). T2c босқичининг асосий гуруҳининг 15 (23,1%), назорат гуруҳининг

14 (25,5%) ва гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳида 8 (26,7%) ҳолатда мавжудлиги, беморларнинг сезиларли қисмида простата доирасидан ташқарига чиқмаган, лекин аъзонинг катта қисмига таъсир қиладиган ўсма мавжудлигини тасдиқлайди. T3a беморлари асосий гуруҳда 17 (26,2%), назорат гуруҳида 12 (21,8%) ва гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гу-

руҳида 6 (20%) ҳолатда кузатилди.

Т3б босқичи бўлган беморларни рўйхатга олиш асосий гуруҳда 12 (18,5%) беморда, назорат гуруҳида 9 (16,4%) ва гиперфаол қовуқ терапиясиз андроген деприватив терапия гуруҳида 5 (16,7%) беморларида кузатилди.

Гуруҳлар ўртасидаги маълумотларни таққослаб, Т босқичларининг тақсимланиши статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқларни кўрсатмайди деган хулосага келиш мумкин ($p>0,05$). Таҳлил шуни кўрсатдики, ўсма босқичи тадқиқот гуруҳлари ўртасида бир ҳил тақсимланган.

Бу эса танловнинг адекватлигини ва тадқиқот доирасида даволаш самараларини таққослаш мумкинлигини кўрсатади. Глисон шкаласига кўра таснифи ($\leq 6, 7, \geq 8$) ҳам статистик аҳамиятни мавжудлигини кўрсатмади ($p>0,05$), ва бу гуруҳлар ўртасида ҳавфли ўсмаларнинг характеристикаларини фарқланмаслигини кўрсатди. Хавф гуруҳлари (жуда юқори хавфдан паст хавфгача) статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатмади ($p>0,05$), шунинг учун ушбу параметрларда ўрганилаётган гуруҳларнинг бир хиллиги тасдиқланди.

Ушбу натижалар ва муносабатларнинг статистик ишончилигини таҳлил қилиш (барча кўрсаткичлар бўйича $p>0,05$) иштирокчилар гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқлар йўқлигини тасдиқлайди. Бу шуни кўрсатдики, ўсманинг локализацияси, унинг босқичи, метастазларнинг мавжудлиги, Глиссон шкаласи бўйича дифференциация даражаси, International Society of Urological Pathology таснифи ва саратон хавфи гуруҳи маълум бир гуруҳга мансублигига боғлиқ эмас.

Хулоса: Таҳлил натижаларига кура простата беши саратонини гиперфаол қовуқни ҳисобга олган ҳолда урологик даволаш билан биргаликда беморларни парвариш қилишда мултидисциплинар ёндашув зарурлигини таъкидлайди. Қовуқ детрузорига салбий таъсирни минималлаштирадиган даволаш усулларини танлашга, шунингдек, индивидуал реабилитация дастурини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

Адабиётлар руйхати

1. Ракул С.А. Рак предстательной железы: диагностика, результаты хирургического лечения и качество жизни: Дис. док. мед. наук: 14.00.40. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 1-214.
2. Baroni RH. MRI should be routine for all patients with localized prostate cancer? Opinion: Yes. *Int Braz J Urol.* 2016 Nov-Dec;42(6):1062-1064.
3. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019 Apr;6(2):129-136.
4. Hansen NL, Koo BC, Gallagher FA, Warren AY, Doble A, Gnanapragasam V, Bratt O, Kastner C, Barrett T. Comparison of initial and tertiary centre second opinion reads of multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate prior to repeat biopsy. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2259-2266.
5. Johnson AC, Dugué AE, Silva M, Moise L, Tillou X, Joly F, Aide N. Predictive factors of ^{18}F -choline PET/CT positivity in patients with prostate cancer recurrence after radiation therapy: is the impact of PSA nadir underestimated? *EJNMMI Res.* 2016 Dec;6(1):84.
6. Kopp W. How Western Diet and Lifestyle Drive the Pandemic of Obesity and Civilization Diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019 Oct 24; 12:2221-2236.
7. Luining WI, Meijer D, Dahele MR, Vis AN, Oprea-Lager DE. Nuclear Imaging for Bone Metastases in Prostate Cancer: The Emergence of Modern Techniques Using

Novel Radiotracers. Diagnostics (Basel). 2021 Jan 13;11(1):117.

8. Rizk PJ, Kohn TP, Pastuszak AW, Khera M. Testosterone therapy improves erectile function and libido in hypogonadal men. *Curr Opin Urol*. 2017 Nov;27(6):511-515. doi: 10.1097/MOU.0000000000000442. PMID: 28816715; PMCID: PMC5649360.

9. Sprute K, Kramer V, Koerber SA, Meneses M, Fernandez R, Soza-Ried C, Eiber

M, Weber WA, Rauscher I, Rahbar K, Schaefer M, Watabe T, Uemura M, Naka S, Nonomura N, Hatazawa J, Schwab C, Schütz V, Hohenfellner M, Holland-Letz T, Debus J, Kratochwil C, Amaral H, Choyke PL, Haberkorn U, Sandoval C, Giesel FL. Diagnostic Accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT Imaging for Lymph Node Staging of Prostate Carcinoma in Primary and Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. 2021 Feb;62(2):208-213.

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛЕЙ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КЛАССИФИКАЦИИ РИСКА

Хаккулов Эркин Бекмирзаевич,
Алимов Жалолiddин Усмонхон угли

Ташкентский государственный
медицинский университет,
Чирчикский филиал
erkin. khakkulov@mail.ru.

Ключевые слова: Рак предстательной железы, шкала Глисона, локализация опухоли.

Анализ охватил следующие параметры: локализацию опухоли, стадию по классификации Т, наличие метастазов (категория N), классификацию по шкале Глисона и системе International Society of Urological Pathology, а также риск прогрессирования рака. Опухоль периферической зоны была выявлена у 42 (64,6%) пациентов основной группы, у 36 (65,4%) контрольной группы и у 19 (63,3%) в группе гиперактивный мочевого пузыря без-терапии андрогенная депривационная терапия.

Анализ показал, что стадия опухоли была равномерно распределена между исследуемыми группами. Это свидетельствует об адекватности выборки и возможности сопоставления результатов лечения в рамках данного исследования.

SUMMARY

A COMPARATIVE ANALYSIS OF TUMOR CHARACTERISTICS IN PROSTATE CANCER AND RISK CLASSIFICATION

Xakkulov Erkin Bekmirzayevich
Alimov Jaloliddin Usmonkhon ugli

Tashkent State Medical University,
Chirchik branch
erkin.khakkulov@mail.ru.

Keywords: Prostate cancer, Gleason score, tumor location.

The analysis covered the following parameters: tumor location, T-stage classification, presence of metastases (N-category), Gleason score and International Society of Urological Pathology classification, as well as the risk of cancer progression. A tumor in the peripheral zone was detected in 42 (64.6%) patients in the main group, in 36 (65.4%) in the control group, and in 19 (63.3%) in the ADT group without KGF therapy. Confidence interval analysis showed no statistically significant differences ($p > 0.05$).

The analysis showed that tumor stage was evenly distributed across the study groups. This indicates that the sample was adequate and that treatment outcomes can be compared within the scope of this study.

УДК: 340.6:616.37-001.4-091.8-577.1

КОМПЛЕКСНАЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЖИЗНЕННОСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Худоёрзода Зиёдулло Худоёр¹, Бахриев Ибрагим Исомадинович²

¹Таджикский национальный университет

²Ташкентский государственный медицинский университет

ibragim.bakhriev@mail.ru

Ключевые слова: поджелудочная железа, травматическое кровоизлияние, прижизненность повреждений, морфология, гемин, биохимическая диагностика.

В статье представлены результаты анализа научной литературы, морфологических и экспериментальных исследований, посвящённых установлению прижизненности травматических кровоизлияний поджелудочной железы. Рассмотрены биохимические механизмы образования гемина как продукта деградации гемоглобина, особенности его накопления в тканях при жизненных и посмертных повреждениях. Показано, что количественное определение гемина может служить надёжным биохимическим критерием прижизненности травмы и являться дополнительным инструментом судебно-медицинской диагностики.

Актуальность. Установление прижизненности и давности формирования повреждений является одной из ключевых задач судебно-медицинской экспертизы при механической травме [1, 3, 7, 10]. Решение данной задачи основывается на экспертной оценке реактивных изменений, развивающихся в различные сроки посттравматического периода [2, 5]. По данным А.И.Фроловой и соавт., ответные реакции орга-

низма после травмы характеризуются определённой органо- и тканеспецифичностью, проявляющейся как в мягких тканях, так и во внутренних органах [3, 12, 14]. Указанные различия, по мнению авторов, обусловлены особенностями течения посттравматического процесса в различных органах и тканях [4, 13].

Традиционно диагностика прижизненности повреждений основывается на выявлении сосудистых, воспалительных и пролиферативных реакций тканей. К ним относятся гиперемия, отёк, лейкоцитарная инфильтрация, а также последующие репаративные процессы [4, 6, 8]. Особые затруднения в дифференциации прижизненных и посмертных повреждений возникает в случаях, когда исследование травмы производится в различные сроки после смерти, зачастую при явлениях выраженного гниения трупа или воздействия на него других факторов внешней среды (длительное пребывание в воде, действие высокой температуры).

Одним из перспективных направлений является определение молеку-

лярных маркеров тканевой реакции, в частности гемина – продукта окислительно-ферментативного распада гемоглобина, образование которого связано с метаболической активностью живых тканей [9, 11, 15]. Данное обстоятельство позволяет рассматривать количественное содержание гемина в повреждённых тканях как объективный биохимический показатель, пригодный для дифференциальной диагностики прижизненных и посмертных кровоизлияний, а также для повышения достоверности судебно-медицинской экспертной оценки.

Цель исследования – провести сравнительный анализ морфологических и биохимических критериев установления прижизненности кровоизлияний и оценить диагностическую значимость определения гемина в ткани поджелудочной железы.

Материалы и методы исследования. Исследование носило комплексный характер и включало: а) Морфологический анализ – окраска гематоксилин-эозином, окраска по Ван-Гизону; б) Биохимическое исследование.

Материалом послужили 60 наблюдений (поджелудочная железа): прижизненные кровоизлияния – 45 случаев; посмертные (экспериментальные, через 2-4 часа после смерти) – 15 случаев.

Качественную и количественную оценку выделенного гемина из исследуемого трупного материала проводят методом тонкослойной хроматографии.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Морфо-

логические признаки прижизненности повреждений формируются стадийно и отражают динамику реактивных процессов в тканях в посттравматическом периоде. На ранних этапах (в первые часы после травмы) выявляются сосудистая гиперемия, интерстициальный отёк, экстравазация эритроцитов, а также начальная лейкоцитарная инфильтрация, которая может регистрироваться уже примерно через 1 час после воздействия повреждающего фактора.

В последующем развиваются более выраженные структурные изменения: через 6-8 часов отмечаются явления некроза и распада лейкоцитов; к 24 часам формируется макрофагальная реакция; на 2-3 сутки появляются фибробласты; на 3-4 сутки выявляются гемосидерофаги; в интервале 4-7 суток формируется грануляционная ткань как признак репаративных процессов.

К дополнительным морфологическим критериям прижизненности относятся изменения тинкториальных свойств тканей, метахромазия коллагеновых волокон, снижение содержания рибонуклеиновой кислоты в эпителиальных клетках, а также признаки деструкции нервных волокон, включая их фрагментацию.

Вместе с тем морфологический метод имеет ряд существенных ограничений. В первые минуты и часы после травмы специфические признаки могут отсутствовать или быть слабо выраженными, что затрудняет достоверную интерпретацию. Существенное влияние на морфологическую картину оказывают посмертные процессы, в частности аутолиз и гниение, приводящие к нивелированию воспалительных реакций и разрушению тканевых

структур. Дополнительные трудности возникают при трансформации повреждений в водной среде, а также в связи с феноменом «переживания тканей», при котором отдельные клеточные элементы могут сохранять жизнеспособность после общей смерти организма.

Особое значение имеют условия гнилостного разложения, при которых сохраняются лишь отдельные морфологические маркеры, такие как гемосидерин и так называемые «тени» эритроцитов. В подобных случаях для повышения диагностической информативности требуется применение специальных гистохимических методов окраски.

Биохимические методы исследования, в частности определение содержания гемина, представляют собой перспективное дополнение к морфологической диагностике прижизненности повреждений. По данным хроматографического анализа установлены статистически значимые различия в уровне гемина между прижизненными и посмертными кровоизлияниями: для прижизненных повреждений характерно содержание $12,7 \pm 0,9$ мкг/г, тог-

да как при посмертных оно составляет $4,3 \pm 0,6$ мкг/г ($p < 0,01$).

Полученные различия обусловлены особенностями патофизиологических процессов. Прижизненные повреждения сопровождаются активизацией окислительно-восстановительных реакций, сохранением кровяного давления и, как следствие, более выраженным пропитыванием тканей кровью, что способствует интенсивному образованию гемина.

В посмертном периоде, напротив, прекращается метаболическая активность тканей, снижается интенсивность биохимических превращений гемоглобина, что приводит к уменьшению содержания гемина и отсутствию полноценной тканевой реакции. Таким образом, количественное определение гемина может рассматриваться как объективный и информативный критерий дифференциальной диагностики прижизненных и посмертных кровоизлияний.

Сравнительный анализ критериев морфологических и биохимических методов исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительный анализ методов

Критерий	Морфологические методы	Биохимический (гемин)
Доступность	Высокая	Средняя
Специфичность	Ограниченная	Высокая
Ранние сроки	Низкая информативность	Высокая информативность
Гниение	Сильно влияет	Менее выражено
Водная среда	Значительно искажает	Перспективен
Объективность	Частично субъективна	Количественная

Проведённый анализ свидетельствует о том, что морфологические методы по-прежнему сохраняют статус базового инструмента в установлении прижизненности повреждений, обеспечивая оценку структурных и реактивных изменений тканей. Вместе с тем применение биохимических подходов, в частности количественного определения гемина, существенно повышает диагностическую точность за счёт объективизации получаемых данных и выявления скрытых метаболических различий. Наибольшая информативность и достоверность экспертных выводов достигается при комплексном использовании морфологических и биохимических критериев, что позволяет нивелировать ограничения каждого из методов в отдельности.

Особую диагностическую значимость комбинированный подход приобретает в случаях ранней смерти, когда морфологические признаки повреждений ещё недостаточно сформированы и не обладают необходимой степенью специфичности. Его применение также обосновано при выраженных гнилостных изменениях, существенно затрудняющих интерпретацию тканевых структур вследствие аутолитических и микробиологических процессов. Кроме того, данный подход является особенно информативным при воздействии водной среды, способствующей мацерации тканей, трансформации и частичной утрате морфологических характеристик повреждений. В указанных условиях использование биохимических методов в сочетании с морфологическим анализом позволяет повысить достоверность установления прижизненности повреждений и объективизировать экспертные выводы.

Выводы. Морфологические критерии прижизненности повреждений сохраняют ведущую роль, однако обладают ограниченной специфичностью, особенно в ранние сроки и при неблагоприятных условиях сохранности тканей. Биохимическое определение гемина является объективным и высокоинформативным методом дифференциальной диагностики прижизненных и посмертных кровоизлияний. Концентрация гемина при прижизненных повреждениях в 2-3 раза превышает таковую при посмертных, что имеет существенное диагностическое значение. Наиболее обоснованным является комплексный подход, сочетающий морфологические и биохимические методы исследования. Перспективным направлением является стандартизация количественных пороговых значений гемина и внедрение метода в судебно-медицинскую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асташкина О.Г., Столярова Е.П., Полтарев С.В., Терешина Н.А. Установление прижизненности механической травмы по биохимическим показателям // Медицинская экспертиза и право. - 2010. - № 3. - С. 43-45.
2. Федоров С.А. Оценка морфологии повреждений сердца, перикарда и пристеночной плевры при проникающих колото-резанных ранениях груди: дис. ... канд. мед. наук / С.А.Федоров. - Новосибирск, 2011. - 137 с.
3. Фролова А.И. Определение давности повреждения мягких тканей при механической травме по морфологическим критериям: информационное письмо / А.И.Фролова, Н.Д.Асмолова, Р.А.Назарова. - М., - 2007.
4. Чернова М.В. Патоморфология и

судебно-медицинская оценка изменений селезенки при определении давности ее повреждений: дис. ... канд. мед. наук / М.В.Чернова. - 142 с.

5. Brown, L., Smith, D., & Miller, R. (2020). Use of gas chromatography in the forensic analysis of postmortem tissues // *Forensic Toxicology Journal*, 12(4), 101-110. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00212>.

6. Jones, P., & Lee, D. (2022). Combination of chromatography and mass spectrometry for improved forensic analysis // *Journal of Forensic Sciences*, 67(5), 563-573.

7. Kang, D., & Lee, T. (2022). Biomarkers in pancreatic injuries: Forensic implications // *Forensic Toxicology Journal*, 47(6), 512-520.

8. Lee, C., & Park, S. (2020). Application of infrared spectroscopy for monitoring biochemical changes in pancreatic tissue // *Journal of Forensic Science*, 65(3), 401-410.

9. Lee, C., & Park, S. (2021). Biochemical markers and the application of spectrometry in forensic pathology // *Forensic Pathology Reviews*, 32(3), 220-229. <https://doi.org/10.1016/j.for->

[rev.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.for-).

10. Liu, J., & Wang, H. (2020). Application of LC-MS in the analysis of pancreatic tissue for forensic diagnosis // *Journal of Forensic Sciences*, 65(4), 1005-1014.

11. Smith, J., & Clark, M. (2019). Mass spectrometry in forensic pathology: Practical limitations and future perspectives // *Forensic Science International*, 302, 112-120.

12. Smith, J., Jones, T., & Clarke, M. (2018). Use of liquid chromatography and mass spectrometry in the diagnosis of pancreatic hemorrhage // *Journal of Forensic Sciences*, 63(2), 456-465. <https://doi.org/10.1016/j.jfs.2018.02.005>.

13. Tuan, L., & Chou, C. (2021). Infrared spectroscopic evaluation of acute pancreatitis tissue in forensic science // *Forensic Medicine Journal*, 19(4), 257-265.

14. Wang, Z., & Zhao, S. (2020). Magnetic resonance spectroscopy in the forensic analysis of pancreatic injury // *Journal of Forensic Sciences*, 65(5), 1023-1032.

15. Zhang, H., & Zhou, F. (2023). The role of hybrid analytical techniques in forensic science: Case study of pancreatic trauma analysis // *Journal of Analytical Chemistry*, 58(5), 342-350.

РЕЗЮМЕ
ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИ ҚОН
ҚУЙИЛИШЛАРИНИНГ ҲАЁТИЙЛИГИНИ
СУД-ТИББИЙ КОМПЛЕКС
ДИАГНОСТИКАСИ

Худоёрзода Зиёдулло Худоёр¹,
Баҳриев Ибрагим Исомадинович²

¹*Тоҷикистон миллий университети*

²*Тошкент давлат тиббиёт университети*

ibragim.bakhriev@mail.ru

Калит сўзлар: ошқозон ости бези, травматик қон қуйилиши, жароҳатларнинг тириклик даврида ҳосил бўлиши, морфология, гемин, биокимёвий диагностика.

Мақолада ошқозон ости безидаги травматик қон қуйилишларнинг тириклик даврида ҳосил бўлганлигини аниқлашга бағишланган илмий адабиётлар таҳлили, шунингдек морфологик ва экспериментал тадқиқотлар натижалари келтирилган. Гемоглобин парчаланиши маҳсулоти бўлган геминнинг ҳосил бўлишининг биокимёвий механизмлари, шунингдек унинг тирикликда ва ўлимдан кейин юзага келган жароҳатларда тўқималарда тўпланиш хусусиятлари кўриб чиқилган. Гемин миқдорий аниқланиши жароҳатнинг тириклик даврида ҳосил бўлганлигининг ишончли биокимёвий мезони бўлиб хизмат қилиши ва суд-тиббий диагностикада қўшимча усул сифатида қўлланилиши мумкинлиги кўрсатилган.

SUMMARY
COMPREHENSIVE FORENSIC
DIAGNOSIS OF THE VITALITY
OF PANCREATIC HEMORRHAGES

Khudoyorzoda Ziyodullo
Khudoyor¹,
Bakhriev Ibragim Isomadinovich²

¹*Tajik National University*

²*Tashkent State Medical University*

ibragim.bakhriev@mail.ru

Keywords: pancreas, traumatic hemorrhage, vitality of injuries, morphology, hemin, biochemical diagnostics.

This article presents the results of an analysis of the scientific literature, as well as morphological and experimental studies devoted to determining the vitality of traumatic hemorrhages of the pancreas. The biochemical mechanisms of hemin formation as a product of hemoglobin degradation are considered, along with the features of its accumulation in tissues in both vital and postmortem injuries. It is demonstrated that the quantitative determination of hemin may serve as a reliable biochemical criterion of injury vitality and can be used as an additional tool in forensic medical diagnostics.

УДК 616.3-036.12-053.2-07/-08(575.172)

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ

Шарипова Инобат Сапабаевна,
Косбергенова Гульмира Конысбаевна,
Ниязова Гуляр Давлат кизи

Ургенчский государственный медицинский институт,
Медицинский институт Каракалпакстана
sharipova4542@gmail.com

Ключевые слова: дети, Приаралье, Каракалпакстан, хронические заболевания ЖКТ, физическое развитие, психоэмоциональное состояние.

Введение. Заболевания пищеварительной системы являются основными причинами хронических заболеваний у детей школьного возраста. По данным различных авторов, от 30 до 60% школьников имеют ту или иную форму функциональных или органических заболеваний желудочно-кишечного тракта [Баранов А.А., 2022; Шамова Л.А., 2019]. Особое значение имеет тот факт, что эти заболевания часто протекают с неспецифическими симптомами, становятся хроническими и в некоторых случаях оказывают существенное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние ребенка. На фоне хронической патологии желудочно-кишечного тракта у детей часто наблюдаются признаки задержки физического развития: низкий вес, задержка роста, гипотрофия, снижение объема легких и снижение физической работоспособности. Эти заболевания связаны с органическими изменениями в пищеварительной системе и

функциональными расстройствами, нарушающими усвоение питательных веществ, витаминов и микроэлементов [Мартинсен и др., 2020].

Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2020), «здоровье и будущее каждого ребенка и подростка в мире сегодня находятся под прямой угрозой из-за деградации окружающей среды, изменения климата и опасных маркетинговых практик, используемых производителями высоко переработанной фастфуд-продукции, сладких напитков, алкоголя и табака для навязывания своей продукции детям...».

Ситуация еще больше усугубляется неблагоприятными экологическими факторами, особенно в контексте экологического кризиса. Аральский регион является уникальной зоной хронического экологического стресса, характеризующейся высокой соленостью почвы и воды, недостаточным качеством водоснабжения, высоким

уровнем загрязнения воздуха и рядом социальных проблем. Все эти факторы повышают риск развития и хронического развития желудочно-кишечных заболеваний, а также приводят к ухудшению соматического и психического здоровья детей [ПРООН, 2023].

Кроме того, в последние годы растет интерес к оценке продолжительности жизни как важного критерия медицинской и социальной адаптации у детей с хроническими заболеваниями. Исследования показывают, что у детей с хроническими патологиями желудочно-кишечного тракта снижено качество жизни по физическим, эмоциональным и социальным показателям [Сапс и др., 2015; Варни и др., 2019]. Однако такие данные практически отсутствуют в условиях Аральского моря, что имеет особое значение в данной научной работе.

Таким образом, существует необходимость в комплексном исследовании, включающем клинико-функциональную оценку с оценкой физического развития и анализом качества жизни детей с хроническими патологиями органов пищеварения, особенно в неблагоприятных экологических регионах. Это позволит не только уточнить клинические особенности, но и обосновать индивидуальные подходы к лечению и профилактике нарушений развития у этой категории детей.

Цель исследования – изучить клинико-функциональные особенности хронических заболеваний пищеварительной системы у детей школьного возраста в регионе Аральского моря и определить степень их влияния на их физическое и психоэмоциональное развитие.

Материал и методы. Обследованы

дети школьного возраста (7–15 лет), проживающие в Республике Каракалпакстан. Методами исследования являются клинический осмотр, антропометрические методы, лабораторные и инструментальные методы, для оценки психоэмоционального состояния использовался анкетирование и «Восьмицветный тест Люшера».

Результаты и обсуждение. По эпидемиологическим и региональным особенностям заболеваний органов пищеварения анализ литературных и статистических данных показал в Узбекистане за 6 месяцев зарегистрировано более 23 558 случаев кишечных инфекций, при этом основная группа риска были дети, значительная доля случаев приходится на Республику Каракалпакстан, неблагоприятная экологическая ситуация региона (пылевые бури, засоление почв, дефицит чистой воды) напрямую связана с ростом общей и детской заболеваемости.

Результаты проведенных исследований состояния здоровья 140 школьников возраста 7-14 лет, проживающих в Нукусской области Республики Каракалпакстан, показали, что среди этой категории детей выявляются функциональные нарушения различных систем, в том числе костно-мышечного аппарата, вегетативной нервной системы, органов пищеварительного тракта, а также диагностированы отклонения в физическом развитии.

При хронических заболеваниях органов пищеварения развиваются нарушения метаболической функции микрофлоры, нарушения кишечного всасывания, недостаточность макро и микроэлементов, которые способствуют развитию различных нарушений организма. В результате перечислен-

ных изменений увеличивается число детей с отклонениями в физическом развитии в виде как дефицита, так и избытка массы тела, дисгармоничного развития.

У детей основной группы отмечены различные отклонения в физическом развитии: белково-энергетическая недостаточность среди мальчиков (26,2%) и девочек (14,1%), дефицит массы тела соответствовал на 2-3 стандартных отклонений, показатели дефицита роста также соответствовали на 2 и менее стандартных отклонений. Дисгармоничное физическое развитие отмечено у 25,2% детей. Распространенность функциональных отклонений и частота встречаемости хронических болезней среди младших школьников 7-14 лет в регионе Приаралья составил 45,6%.

Установлено, что у детей с патологиями желудочно-кишечного тракта наблюдаются следующие отклонения физического развития (z-score): Анализируя вес - массы тела у 60,3% выявлены отклонения роста и развития различной степени, у остальных детей 39,7% не выявлены отклонения. Индекс массы тела (ИМТ) составил у -1 СО-6,3%, -2 СО - 31 %, - 3СО - 23 %. У детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта часто встречаются коморбидные состояния - нарушения питания, белково-энергетическая недостаточность, ППЦНС, анемия, рахит, что способствует развитию низкой иммунной реактивности организма и высокой частоте острых вирусных респираторных и кишечных инфекций. При комплексной оценке физического развития дисгармоничный составил 31% у остальных детей было гармоничное развитие.

У детей 7-14 лет, проживающих в Нукусской области по структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречались хронический гастродуоденит (36%), функциональные нарушения (26%), дискинезия желчевыводящих путей (19%), гастроинтестинальные формы пищевой аллергии (19%). При этом, согласно исследованиям, у детей с гастроинтестинальной патологией в 35% случаев отмечались нарушения барьерной функции кишечника.

По литературным данным имеются корреляции между пищеварительным аппаратом и настроением, которые делают желудок и толстый кишечник «главными направляющими органами сигналов церебровисцеральной проекции». Эту область человеческого организма расценивают как поле самых широких влияний психики на сому. Непосредственная зависимость деятельности желудочно-кишечного тракта от аффективного статуса индивида, доказана на научных исследованиях позволяет говорить о довольно распространенном типе людей с особой гастроинтестинальной лабильностью.

У детей с хронической гастроэнтерологической патологией выявлены нарушения психоэмоционального статуса в виде повышенной тревожности, астено-невротический синдром, снижение когнитивных функций, трудности социальной адаптации.

При проведении обследований у детей с желудочными заболеваниями был выявлен стресс у 55,6 %, слабо выраженный стресс и нормальное состояние был у 44,4 % детей. Ситуацией в происхождении стресса, естественно, является нахождение на стационарном

лечении, а также стресс может быть вызван запретами и ограничениями со стороны болезни (в соответствии с заболеваниями назначенные специальные диеты, ограничения в физических нагрузках и т.д.), а также запреты, которые налагают взрослые, их отношение к детям как к беззащитным, что влияет на их самооценку, становление личности и самоопределение в будущем.

Анализ полученных с помощью набора психодиагностических методик данных позволил определить некоторые особенности актуального эмоционального состояния и частоту распределения типов темперамента у детей с нарушениями пищеварительной системы, там преобладал холерический тип темперамента и составлял 64,5%.

Полученные нами результаты показывают наличие у детей с заболеваниями ЖКТ нарушений в эмоциональной сфере, эмоциональные расстройства проявляются в виде эмоциональной неустойчивости, она связана с сильной ранимостью детей, это проявляется в неуверенности в себе, они нуждаются в поддержке, одобрении и помощи других людей. Они плохо управляют своими отрицательными эмоциями. Таким детям присущи резкие колебания настроения, подъемы и спады энергии. Уровень тревоги свидетельствует о внутренних переживаниях, может быть, определенных страхов, признании их в своей группе, коллективе и т.д., внутренних конфликтов, в зависимости от отношения к ним окружающих, родственников, родителей сверстников и многое другое.

При обследовании детей было выявлено, что дефицит кальция в сыворотке крови присутствует у 44%, а железа – у 39%, при этом в клинической

картине чаще обнаруживались гипохромная анемия, воспалительные изменения слизистых оболочек, хронический гастродуоденит, а также состояния иммунодефицита.

Полученные данные свидетельствуют о комплексном воздействии факторов окружающей среды Приаралья на организм ребенка. Особенностью региона является сочетание экологического стресса и социально-экономических факторов, что усиливает негативное влияние на здоровье детей.

Заключение. В регионе Приаралья (Каракалпакстан) отмечается высокая распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта среди детей. Основными факторами являются неблагоприятная экологическая ситуация и снижение качества питания и воды. Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта оказывают значительное влияние на физическое развитие (задержка роста, дефицит массы тела). Выявлено выраженное влияние на психоэмоциональное состояние (эмоциональная неустойчивость, тревожность, астения, снижение адаптации). Требуется разработка региональных профилактических программ и ранней диагностики.

Список литературы

1. Розумбетов, К. У., Нажимов, И. И., Нисанова, С. Н., Матчанов, А. Т. Оценка состояния здоровья населения Приаралья // Scientific progress. - 2021. - Т. 2, № 3. - С. 444-448.
2. Заболотских, В.В., Васильев А. В., Терещенко Ю. П. Методология оценки рисков здоровью населения урбанизированных территорий // Известия Самарского научного центра академии наук. 2016. Т. №2. С. 284-289.

3. Zhang Y., Li H., Wang J. Иммуная дисрегуляция при детских энтеропатиях: систематический обзор. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72 (4):515-523.

4. Lee S., Kim H., Park J. Цитокиновый дисбаланс у детей с хроническими заболеваниями кишечника. *Фронт-иммунол.* 2022; 13:874123.

5. Всемирная организация здравоохранения. Здоровье и экологические последствия Аральского кризиса. Доклад ВОЗ, 2020.

6. Иванов А., Петрова Н., Соколов В.

Иммунный статус детей в экологически неблагоприятных регионах. *Cent Asian J Med Sci.* 2019 г.;5 (2):45-52.

7. Alieva N.R., Sharipova I.S., Khudaynazarova S.R.; Peculiarities of the course of some bronchopulmonary diseases in infant children in the Aral region, *Science and innovation*, 2,9,76-81, 2023,

8. Alieva N.R., Sharipova I.S., Kuryazova Sh.M.; Immunological characteristics of diseases of the bronchopulmonary system in infant children in the Aral region, *Science and innovation*, 2,9,64-69, 2023,

REZUME

OROLBO'YI MINTAQASIDAGI MAKTAB YOSHIDAGI BOLALARDA SURUNKALI OVQAT HAZM QILISH TIZIMI KASALLIKLARINING KLINIK VA FUNKSIONAL XUSUSIYATLARI

**Sharipova Inobat Sapabaevna,
Kosbergenova Gulmira Konisbaevna,
Niyazova Gulyor Davlat qizi**

*Urganch Davlat Tibbiyot Instituti,
Qoraqalpog'iston Tibbiyot Instituti*
sharipova4542@gmail.com

Kalit so'zlar: *bolalar, Orolbo'yi mintaqasi, Qoraqalpog'iston, surunkali oshqozon-ichak kasalliklari, jismoniy rivojlanish, psixo-emotsional holat.*

Orolbo'yi mintaqasida (Qoraqalpog'iston) bolalar orasida oshqozon-ichak kasalliklari yuqori darajada tarqalgan. Bu holat rivojlanishida asosiy omillar noqulay ekologik sharoitlar va oziq-ovqat va suv sifatining yomonlashuvidir. Surunkali oshqozon-ichak kasalliklari jismoniy rivojlanishga sezilarli ta'sir ko'rsatadi (o'sishning sekinlashishi, tana vazni meyoridan kamligi). Ushbu yosh guruhidagi bolalarda psixoemotsional holatga sezilarli ta'sir ko'rsatishi (xavotir, asteniya va moslashuvning pasayishi) aniqlangan. Ushbu o'zgarishlar mintaqaviy profilaktika dasturlarini ishlab chiqish va ularni erta aniqlash zaruriyatini bildiradi.

SUMMARY

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC DIGESTIVE DISEASES IN SCHOOL-AGED CHILDREN IN THE ARAL SEA REGION

**Sharipova Inobat Sapabayevna,
Kosbergenova Gulmira Konisbaevna,
Niyazova Gulyor Davlat kizi**

*Urgench State Medical Institute, Medical
Institute of Karakalpakstan*
sharipova4542@gmail.com

Key words: *children, Aral Sea region, Karakalpakstan, chronic gastrointestinal diseases, physical development, psycho-emotional condition.*

In the Aral Sea region (Karakalpakstan), there is a high prevalence of gastrointestinal diseases among children. The main factors are the unfavorable environmental conditions and deteriorating food and water quality. Chronic gastrointestinal diseases have a significant impact on physical development (stunted growth, low body weight), psychoemotional well-being (anxiety, asthenia, and decreased adaptation) has been identified. It will make need for development of regional preventive programs and early detection.

УДК.615.014.57.087

**«ИММУНОМОДУЛИН» ТАБЛЕТКАСИ ТАРКИБИДАГИ ТАЪСИР
ЭТУВЧИ МОДДАНИНГ АЖРАЛИБ ЧИҚИШ ТЕЗЛИГИНИ IN VITRO
УСУЛИДА ЎРГАНИШ**

Юнусова Холида Маннанова, Эрназаров Абид Муртозаевич

Тошкент фармацевтика институти

obidfarm55@mail.ru

Таянч иборалар: *иммуномодулин, биологик фаол модда, биосамардорлик, биофармацевтик, эритувчи муҳит, эрувчанлик, in vitro.*

Тавсия этилаётган «Иммуномодулин» таблеткасининг биофармацевтик хоссаларини инструменталь усулда ўрганиш бўйича олиб борилган эксперименталь тадқиқотлар натижалари келтирилди. Олиб борилган эксперименталь тадқиқотлар натижаларидан келиб чиқиб «Иммуномодулин» таблеткаси учун «Эрувчанлик тести» ишлаб чиқилди. Тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги «Иммуномодулин» таблеткалари учун 100 ай/дақ., эритувчи муҳит ҳажми 1000 мл ва нейтраль муҳит танлаб олинди.

Кириш. Янги дори препарати яратишдаги сўнгги изланишлардан бири тавсия этилаётган дори препаратининг «эрувчанлик тести» ни ишлаб чиқиш ҳисобланади. Дори препаратларининг биофармацевтик хоссаларини ўрганиш *in vitro* ва *in vivo* усулларида тадқиқотлар олиб бориш билан амалга оширилади. Корхона шароитида дори препаратларини сифатини аниқлашда *in vivo* тажрибаларини ўтказиш маъ-

лум миқдорда қийин, шу мақсадда оддий, тез ва аниқ усуллардан бири, яъни инструменталь *in vitro* усулидан фойдаланилади [1,2,5,7,8].

Адабиётларда келтирилган маълумотлар биофаол модданинг тайёр дори шаклидан эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлигига бир қатор омиллар сабаб бўлади [2,4,5,8].

Тажриба қисми. Тадқиқотлар Ўзбекистон республикаси Давлат фармакопеясида келтирилган «Айланма кажава» усулида олиб борилди.

Дори воситаларни таркибидаги биологик фаол модданинг эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлигига қуйидаги омиллар таъсир қилади: танлаб олинган ёрдамчи моддалар, эритувчини ҳажми ва рН муҳит, кажава айланиш тезлиги ва бошқалар [4,5,8].

Тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Иммуномодулин» таблеткаси таркибидаги биофаол моддани эритувчи муҳитга ажралиб чиқиш тезлигига таъсир этувчи эритувчини ҳажми ва рН муҳит ҳамда кажава тезлигини таъсирини ўрганиш билан

тадқиқотлар олиб борилди. Эритувчи ажратмага биофаол моддани ўтиши 15, 30, 45 дақиқа давомида тадқиқотлар олиб борилди. Таъсир этувчи моддани ажратувчига ўтишида 3 хил муҳит танлаб олинди. Нейтрал, ишқорий ва кислотали. Эритувчи муҳит сифатида 3 хил эритувчидан фойдаланилди – тозаланган сув, 0,1 моль/л водород хлорид кислотаси, 0,1 моль/л натрий гидроксид эритмасидан фойдаланилди.

Эритувчи муҳит ҳажми ДФ сида

келтирилган 1000 мл ни ташкил этди. Тадқиқотларда кажаванинг айланиш тезлиги қуйидаги айланма тезлигида амалга оширилди: 50, 100, 150, 200 ай/дақ. Тадқиқот олиб бориш ҳарорати $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ қилиб олинди.

«Иммуномодулин» таблеткаси таркибидаги таъсир этувчи биофаол модданинг эритувчи муҳитга ўтиш тезлигининг рН муҳит ҳамда кажава тезлигини таъсирини ўрганиш натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

«Иммуномодулин» таблеткаси таркибидаги таъсир этувчи биофаол моддани эритувчи муҳитга ажралиб чиқишини ўрганиш натижалари

№	Танлаб олинган муҳит	Инкубация даври, даққиқа	Кажаванинг айланиш тезлиги дақиқа			
			50	100	150	200
1	Тозаланган сув- <i>Нейтрал муҳит</i> рН = 7,0	15	47,45	68,52	72,45	78,53
		30	58,51	75,98	77,83	85,97
		45	66,92	88,59	88,62	88,71
2	Хлорид кислота 0,1 мол/л эритмаси- <i>Кислотали муҳит</i> рН = 5,0	15	30,34	31,87	33,48	47,98
		30	38,96	41,52	43,11	52,15
		45	47,57	55,61	58,09	61,06
3	0,1 мол/л Натрий гидроксид эритмаси- <i>Ишқорий муҳит</i> рН = 9,0	15	26,32	34,53	46,58	49,07
		30	34,96	37,72	49,93	52,87
		45	39,28	43,05	52,11	55,94

1-жадвалда келтирилган кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, тавсия этилаётган таркиб ва технологияда

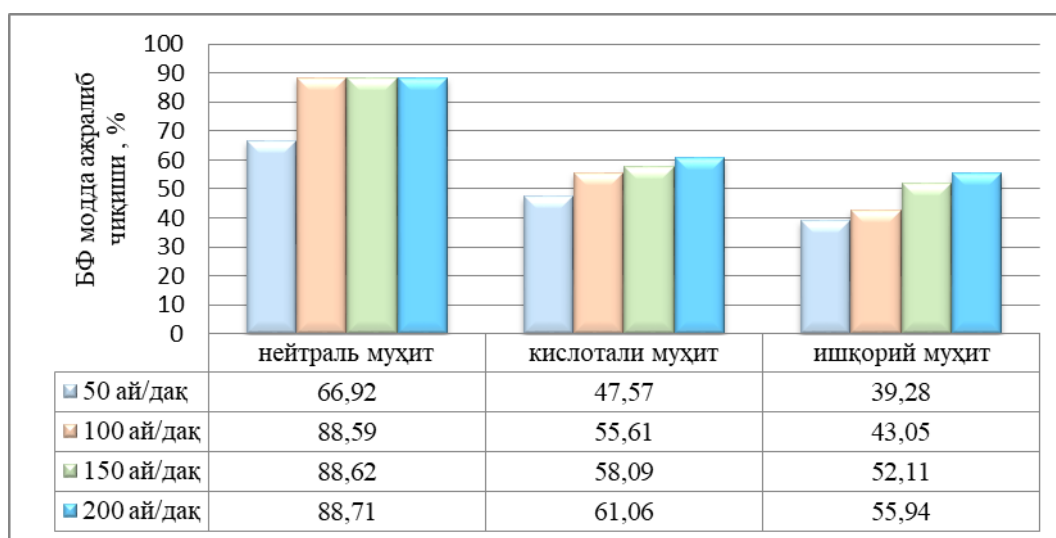
олинган «Иммуномодулин» таблеткаси таркибидаги таъсир этувчи биофаол моддани эритувчи муҳитга ажралиб

чиқишига эритувчи муҳит ҳамда кажава тезлиги ўз таъсирини кўрсатади. Олинган натижалар нейтраль муҳитда олиб борилган тадқиқотлар давомийлигида 45 дақиқага бориб нейтраль муҳитдаги ва кажава айланиш тезлигининг дақиқасига 100 айланма тезлик бўлганида тажриба натижалари ЎЗР ДФС талабларига мос кўрсаткичларни намоён қилганини кўрсатди. (88,59%). Шунингдек, кажаванинг айланиш тезлиги дақиқасига 150 ҳамда 200 айл.дақ

бўлганида тезлик ортгани сари биофаол модданинг ажралиши ҳам кўпайиб боргани тадқиқотларда кузатилди.

Сарф ҳаражатни (энергияни) камайтириш мақсадида кейинги тадқиқотлар учун кажаванинг айланиши 100 марта бўлган ҳолат кейинги тадқиқотлар учун танлаб олинди.

Тадқиқотнинг 45 дақиқасида олинган натижаларнинг қиёсий кўриниши 1-расмда келтирилди.



1-расм. Тадқиқотнинг 45 дақиқасида олинган натижаларнинг қиёсий кўриниши

Юқорида айтиб ўтилганидек, 1-расмда келтирилган кўрсаткичлар бўйича «Иммуномодулин» таблеткаси биофаол моддасининг турли муҳитга ажралиб чиқиши қиёсий баҳоланганда нейтраль муҳитда катталигини ҳамда дақиқасига 100 айланма бўлганида ижобий эканлигини ва ЎЗР ДФС сининг талабига жавоб беришлигини кўрсата япти.

Хулоса. 1. Шундай қилиб, юқоридаги тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб тавсия этилаётган таркиб ва технологияда олинган «Иммуномодулин» таблеткаси учун «Эрувчанлик те-

сти» яратилди.

2. Тайёр маҳсулот сифатини биофармацевтик нуқтаи назардан баҳолаш учун кажава айланиш тезлиги «Иммуномодулин» таблеткалари учун 100 ай/дақ., эритувчи муҳит ҳажми 1000 мл ва нейтраль муҳит танлаб олинди.

Адабиётлар рўйхати

1. Yunusova Kh.M., Jaloliddinova M.Sh. studying pharmacotechnological aspects and stability of "Ortof-S" tablets// World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2019-Vol.-8.-Issue 1.-P.277-288.

2. Юнусова Х.М., Абдужалилова З.Х., Илхомова Н.Б., биофармацевтическое и

фармакологическое исследование свойств таблеток “Амброкс” методами *in vitro* и *in vivo* // инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент-2020.- № 3.- Б.208-214

3. Эрнazarов А.М., Юнусова Х.М., Кариева Е.С., Гариб Ф.Ю., Jalilov.X.K. Разработка методов количественного определения иммуномодулина в лекарственных формах // Кимё ва фармация,-2002, №4,-С.20-23.

4. Шодиева Н.Б., Юнусова Х.М. Изучение биодоступности детских лекарственных форм парацетамола // Farmatsevtika jurnali.-Тошкент.- 2015.-№1.-Б. 100-103.

5. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин, В.Г. Кукес. Важнейшие биофармацевтические свойства лекарственных веществ на стадии абсорбции в желудочно-кишечном

тракте // ХФЖ. 2011. Т. 45. № 7. С. 37-40.

6. Илхамова Н.Б., Джалилов Х.К., Юнусова // Тавсия этилаётган яллиғланишга қарши ва антигистамин препаратларнинг фармакотехнологик аспекталари // Фармацевтика журналі. - Ташкент.- 2017.-№1.-Б. 48-52

7. Yunusova Kh.M. Jaloliddinova M.Sh. // Studying pharmacotechnological aspects and stability of “Ortof-S” tablets // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2019.-Vol.-8.-Issue 1.-P. 277-288.

8. Турдиева З.В., Юнусова Х.М. «Сед-таб» таблеткасининг биосамарадорлигини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар // Инфекция, иммунитет ва фармакология.-2022.- №2.-Б.-238-243

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТКИ «ИММУНОМОДУЛИН» МЕТОДОМ IN VITRO

Юнусова Холида Маннанова,
Эрназаров Абид Муртозаевич

Ташкентский фармацевтический институт
obidfarm55@mail.ru

Ключевые слова: иммуномодулин, биологически активное вещество, биодоступность, биофармацевтический, растворяющаяся среда, растворимость, *in vitro*.

Представлены результаты экспериментальных исследований по изучению биофармацевтических свойств рекомендуемых таблеток «Иммуномодулин» инструментальными методами. На основе полученных данных был разработан тест на растворимость для таблеток «Иммуномодулин». Для оценки качества готового продукта с биофармацевтической точки зрения для таблеток «Иммуномодулин» были выбраны скорость вращения лопасти 100 об/мин, объем растворителя 1000 мл и нейтральная среда.

SUMMARY

RESEARCH OF THE SPEED OF RELEASE OF THE ACTIVE SUBSTANCE FROM THE TABLET “IMMUNOMODULIN” BY THE METHOD artificial

Yunusova Kholida Mannanova,
Ernazarov Abid Murtozaevich

Tashkent Pharmaceutical Institute
obidfarm55@mail.ru

Keywords: immunomodulin, biologically active substance, bioavailability, biopharmaceutical drug, dissolving medium, solubility, *in vitro*.

The results of experimental studies of the biopharmaceutical properties of the recommended tablets of “Immunomodulin” by instrumental methods are presented. Based on the data obtained, a test for the solubility of “Immunomodulin” tablets was developed. To assess the quality of the finished product from a biopharmaceutical perspective, a knife rotation speed of 100 rpm, a solvent volume of 1000 ml, and a neutral medium were selected for the preparation of immunomodulin tablets.

SURUNKALI C GEPATITI BILAN BOG'LIQ BA'ZI XAVF OMILLARI

¹Yusupov Shavkat Raximboyevich,^{2,3}Umirov Safar Ergashevich,¹Sadullayev Siroj Ernazarovich¹Urganch davlat tibbiyot instituti,²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi,³Alfraganus universitetiyushr2017@gmail.com**Kalit so'zlar:** *surunkali S gepatit, xavf omillari, jins, yosh, yashash hududi.*

Jigar kasalliklari strukturasi alohida o'rin tutadigan surunkali C gepatiti (SCG) jahon sog'liqni saqlashining eng muhim va murakkab muammolaridan biri hisoblanadi. Mazkur tadqiqotdan ko'zlangan maqsad surunkali C gepatiti bilan bog'liq demografik xavf omillarini kompleks baholashdan iborat. C gepatiti virusi (CGV) ribonuklein kislotasi (RNK) aniqlanishi bilan tashxisi tasdiqlangan 221 nafar SCG bemori tekshiruvdan o'tkazildi. Tadqiqotda klinik-epidemiologik, laborator, instrumental va statistik usullardan foydalanildi. Erkak jinsi, virusli gepatitlarning turli shakllari assotsiatsiyasi kabi omillar HCV infeksiyasining tarqalishi bilan chambarchas bog'liq determinantlar ekani, bu esa SCG yuqishi va rivojlanishi xavfini sezilarli darajada oshirishi aniqlandi. 40–49 yoshdagi bemorlar guruhida CGV bilan bog'liq surunkali gepatitlarning aniqlanish darajasi 21–29 yoshdagi guruhga (5,0%) nisbatan 6,6 baravar va 30–39 yoshdagi guruhga (17,2%) nisbatan 1,9 baravar yuqori ekani kuzatildi. Aksincha, 50–59 yosh va ≥60 yosh guruhlarida CGV bilan bog'liq surunkali gepatitlar uchrashi holatlarin-

ing kamayishi qayd etildi – mos ravishda 29,4% va 15,4%. Bemorlarning yashash joyi bo'yicha ko'rsatkichlardagi farq statistik jihatdan ahamiyatli emas. Demografik xavf omillarini inobatga olgan holda amalga oshiriladigan chora-tadbirlar majmuasi epidemik jarayon jadalligini va CGV infeksiyasining surunkali shaklga o'tish darajasini pasaytirishga imkon beradi.

Kirish. Jigar kasalliklari strukturasi alohida o'rin tutuvchi surunkali C gepatiti (SCG) jahon sog'liqni saqlashining eng muhim va murakkab muammolaridan biridir. Bu holat uning keng tarqalgani, kasallanish darajasining yuqoriligi, shuningdek, diagnostika va davolash jarayonlariga sarflanadigan salmoqli iqtisodiy xarajatlar bilan bog'liqdir [1, 3, 6].

Muayyan muammoni nazorat qilish uchun yanada amaliy va iqtisodiy jihatdan samarali global hamda hududiy yondashuvlarni ishlab chiqish maqsadida klinik amaliyotda butun populyatsiya uchun universal bo'lgan xavf omillarini, shuningdek, bemorlar yashaydigan hududga xos omillarni baholash g'oyat muhimdir [2,3]. Surunkali virusli gepatitlar (SVG)

ko'p jihatdan ijtimoiy determinlashgan kasallik bo'lib, turli hududlarga nomutanosib ravishda ta'sir ko'rsatadi [5,6]. SCG muammosi, ayniqsa, O'zbekistonning g'arbiy qismi, jumladan, Orol dengizining qurishi oqibatida ekologik noqulay hudud deb hisoblanadigan Xorazm viloyati uchun dolzarbdir [4]. Shu munosabat bilan ushbu hududda surunkali C gepatiti muammosini yanada chuqurroq o'rganish taqozo etiladi.

Tadqiqot **maqsadi** – O'zbekistonning Xorazm viloyatida surunkali C gepatiti bilan bog'liq demografik xavf omillarini kompleks baholashdan iborat.

Materiallar va uslublar. Tadqiqot 2017–2023-yillar davomida O'zbekistonning Xorazm viloyati hududida olib borildi. Viloyat yuqumli kasalliklar shifoxonasining gepatologiya bo'limida klinik-laborator va instrumental tekshiruvlar natijalari asosida surunkali gepatit C (SGC) tashxisi qo'yilgan 221 nafar bemor (shu jumladan 188 nafarida SGC monoinfeksiyasi, 33 nafarida surunkali gepatit B (SGB) bilan birga kechuvchi SGC mikstinfeksiyasi) tekshiruvdan o'tkazildi. Xususan, barcha (221) bemorda SGC virusining ribonuklein kislotasi (RNK) aniqlandi.

Gepatit C bilan bog'liq ayrim xavf omillarini aniqlash maqsadida demografik (yosh, jins, yashash hududi) kabi o'zgaruvchilar tahlil qilindi. 33 ta savoldan iborat original so'rovnomatuzildi. Bemorlar o'rtasida anketa usulida so'rov o'tkazilib, uning davomida surunkali Gepatit C bilan og'riqan bemorlarning tibbiy-demografik tavsifi aniqlandi.

Kompleks tekshiruv quyidagilarni o'z ichiga oldi: bemorni a'zo va tizimlar bo'yicha klinik ko'rikdan o'tkazish, qon va siydikning umumiy klinik tahlillari, qonning biokimyoviy tahlili, Gepatit C ning o'ziga xos markerlari bo'yicha qonni sifat

va miqdoriy tahlil qilish (immunoferment tahlilida (IFA) anti-HCV va polimeraza zanjirreaksiyasida (PZR) HCV-RNK), shuningdek, jigar ultratovush elastometriyasi.

Bemorlar qon plazmasi namunalari Abbott (AQSh) kompaniyasining Anti-HCVab test-tizimi yordamida Architect 2000 SR immunokimyoviy analizatorida anti-HCV mavjudligi yuzasidan tekshirildi. Anti-HCV core va ns 3, 4, 5 tahlillari "Vektor-Best" YoAJ (Rossiya) tomonidan ishlab chiqarilgan "RekombiBest anti-VGC-spektr" test-tizimlari vositasida IFA usulida o'tkazildi.

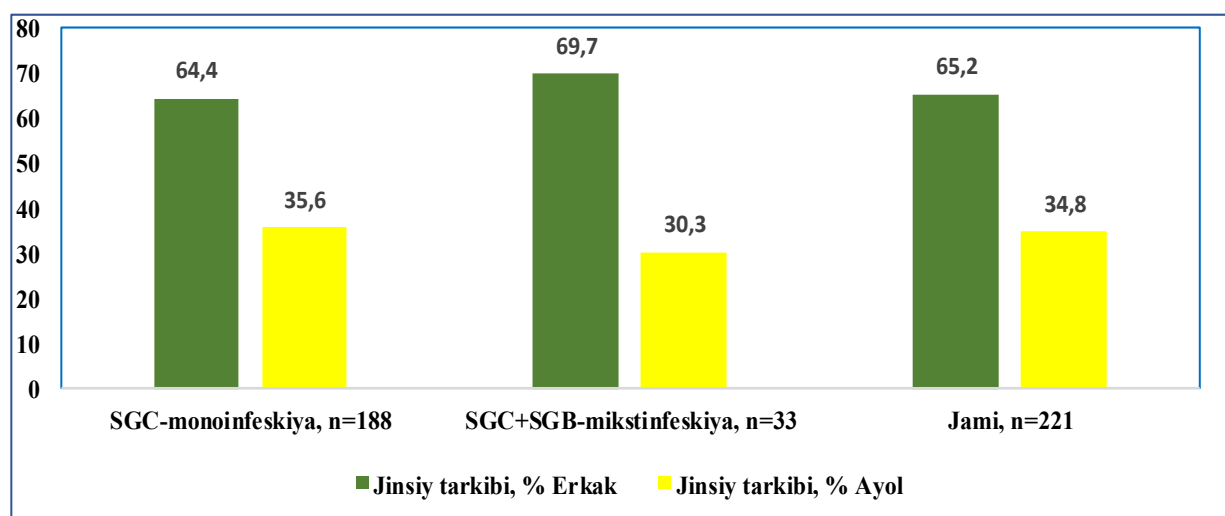
VGC genomi (RNK) teskari transkripsiya (TT) va real vaqt rejimida PZR usullari bilan aniqlandi. Testlash tamoyili qon plazmasidan umumiy RNKni ichki nazorat namunasi bilan birga ajratib olishga, RNKning TT reaksiyasini o'tkazishga hamda real vaqt rejimida PZR mahsulotlarini aniqlagan holda amplifikatsiya qilishga asoslangan. Tadqiqotlar Rio-Rad (AQSh) firmasining iCycler uskunasi ishlab chiqaruvchining yo'riqnomasiga muvofiq o'tkazildi.

Natijalarga standart statistik usullar yordamida ishlov berildi. Xususan, statistik tahlil Statistica for Windows va Microsoft Excel 7.0 dasturiy ta'minotlaridan foydalanib amalga oshirildi. Taqqoslanayotgan guruhlardagi farqlar ikki tomonlama statistik ahamiyatlilik darajasi $p < 0,05$ bo'lganda ishonchli deb topildi.

Natijalar. 221 nafar bemorning 144 nafarini (65,2 %) erkaklar va 77 nafarini (34,8 %) ayollar tashkil etdi (1-rasm). Bunda erkaklar ulushi ayollarnikiga nisbatan 1,9 baravar yuqori bo'ldi ($p < 0,05$). Bunday qonuniyat (ya'ni, jinslar bo'yicha yuqorida ko'rsatilgan nisbat) SGS-monoinfeksiyasi bo'lgan bemorlarda ham (mos ravishda 64,4 % va 35,6 %), SGC+SGB-mikstinfek-

siyasi bo'lgan bemorlarda ham (mos ravishda 69,7 % va 30,3 %) qayd etildi. Bunda ko'rsatkichlar o'rtasidagi farq birinchi

guruhda 1,8 baravarni, ikkinchi guruhda esa yanada yaqqolroq-2,3 baravarni tashkil etdi.



1-rasm. Surunkali gepatit C bilan kasallangan bemorlarning jins bo'yicha tarkibi, 2017–2023-yillar, %

Bizningcha, bunday holat erkaklarning ayollarga qaraganda parenteral gepatitlar viruslarini yuqtirish xavfi omillariga sezilarli darajada ko'proq duchor bo'lishi bilan izohlanadi. Boshqa tomondan, ayollar erkaklarga nisbatan skrining tekshiruvlaridan ko'proq o'tadilar. Tashxisning erta aniqlanishi va tegishli tibbiy yordam ko'rsatilishi, aftidan, ayollarda kasallikning surunkali shaklga o'tish xavfini kamaytiradi. Shu bilan birga, jinsga SGC rivojlanishining mustaqil xavf omili sifatida ma'lum bir ehtiyotkorlik bilan yondashish lozim. Bugungi kunda jinsni faqat boshqa demografik xavf omillari bilan birgalikda, kundalik hayotdagi mintaqaviy gender xususiyatlarini majburiy tarzda hisobga olgan holda ko'rib chiqish maqsadga muvofiqdir.

Tadqiqot o'tkazilgan vaqtda ishtirokchilarning yoshi 27 dan 66 yoshgacha (erkaklarda 27 dan 63 gacha, ayollarda esa 33 dan 66 gacha) bo'lgan. SGC bilan assotsiatsiyalangan surunkali gepatitga

chalingan 221 nafar bemorning 11 nafari (5,0%) 21-29 yoshlilar guruhiga, 38 nafari (17,2%) 30-39 yoshlilar guruhiga, 73 nafari (33,0%) 40-49 yoshlilar guruhiga, 65 nafari (29,4%) 50-59 yoshlilar guruhiga va 34 nafari (15,4%) ≥ 60 yoshlilar guruhiga mansubdir (jadval).

SGB bilan bog'liq surunkali gepatitlarning aniqlanish darajasi 21 yoshdan 49 yoshgacha bo'lgan guruhlarda ortib borgan. SGB bilan bog'liq surunkali gepatitlar bilan kasallanishning eng yuqori darajasi 40-49 yosh guruhida (33,0%) kuzatildi. 40-49 yosh guruhida SGB bilan bog'liq surunkali gepatitlarni aniqlash darajasi 21-29 yosh guruhiga (5,0%) nisbatan 6,6 baravar va 30-39 yosh guruhiga (17,2%) nisbatan 1,9 baravar yuqori. Aksincha, 50-59 yosh va ≥ 60 yosh guruhlarida SGB bilan bog'liq surunkali gepatit holatlarining uchrashi kamaygani qayd etildi – mos ravishda 29,4% va 15,4%. Shunga o'xshash tendensiya SGC monoinfeksiyasi bilan kasallangan bemorlar guruhida

ham kuzatildi. Agar 21-29 yosh guruhida SGC monoinfeksiyasining aniqlanish darajasi 5,8% ni tashkil etgan bo'lsa, 40-49 yosh guruhida bu ko'rsatkich 6,1 baravar

yuqori (35,1%) bo'ldi. 50-59 yosh va ≥ 60 yosh guruhlarida esa SGC monoinfeksiyasini aniqlash darajasi pasaygani qayd etildi (mos ravishda 29,2% va 12,2%).

Jadval

Surunkali C gepatitli bemorlarning yoshga ko'ra taqsimlanishi, %

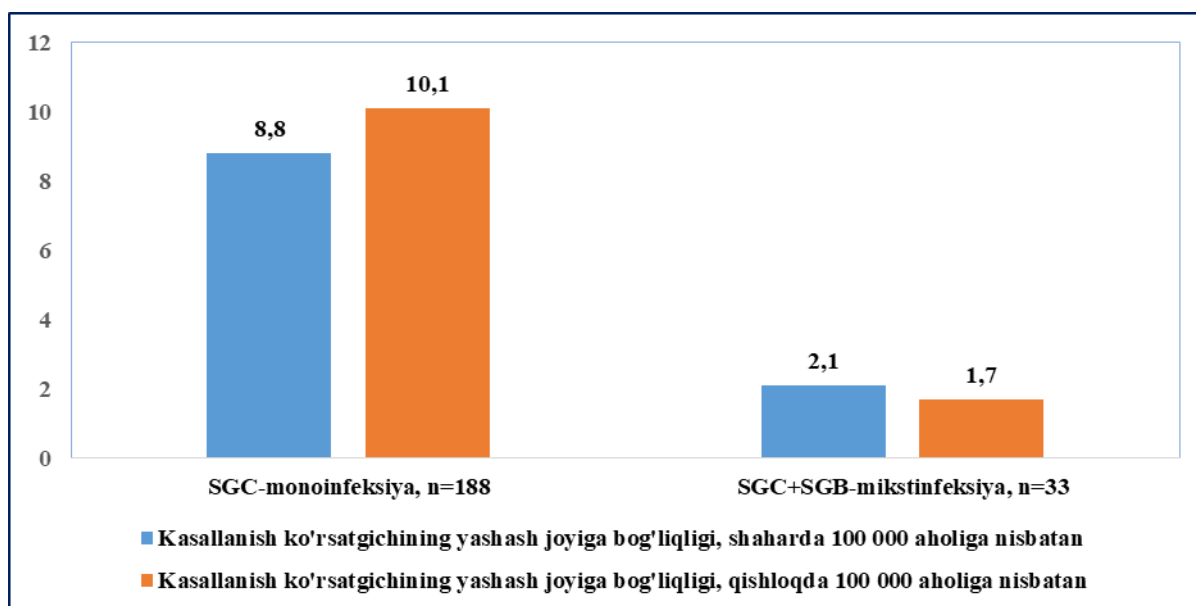
Nozologik shakli	Yosh guruhlari, yosh									
	21-29		30-39		40-49		50-59		≥ 60	
	Abs	% \pm	Abs	% \pm	Abs	% \pm	Abs	% \pm	Abs	% \pm
SGC-monoinfeksiya, n=188	11	5,8 \pm 1,7	33	17,6 \pm 2,8	66	35,1 \pm 3,5	55	29,2 \pm 3,3	23	12,2 \pm 2,4
S G C + S G B -mikstinfeksiya, n=33	-	-	5	15,2 \pm 6,2	7	21,2 \pm 7,1	10	30,3 \pm 8,0	11	33,3 \pm 8,2
Jami, N=221	11	5,0 \pm 1,5	38	17,2 \pm 2,5	73	33,0 \pm 3,2	65	29,4 \pm 3,1	34	15,4 \pm 2,4

SGC+SGB mikstinfeksiyasi kichik guruhida esa boshqacha holat kuzatildi. Masalan, 21-29 yosh guruhida SGC+SGB mikstinfeksiyasi holatlari aniqlanmadi. 30-39, 40-49, 50-59 va ≥ 60 yosh guruhlarida SGC+SGB mikstinfeksiyasining aniqlanish darajasi ortib borib, mos ravishda 15,2%, 21,2%, 30,3% va 33,3% ni tashkil etdi. Shunga qaramay, yosh omilini boshqa ijtimoiy-demografik omillar bilan birgalikda ko'rib chiqish maqsadga muvofiqdir.

Bemorlarning yashash joyi bo'yicha tahlil shuni ko'rsatadiki, umuman olganda, shahar aholisi orasida SGC bilan kasallanish ko'rsatkichi qishloq aholisiga qaraganda biroz pastroq bo'lib, 100 ming aholiga mos ravishda 10,9 va 11,8 ni tashkil etadi, biroq ko'rsatkichlar o'rtasidagi farq statis-

tik ahamiyatga ega emas ($r > 0,05$) (2-rasm). SGC-monoinfeksiyasi bilan kasallanish 1,1 baravar shahar joylarda (8,8) qishloq joylarga (10,1) nisbatan pastroq ($r > 0,05$). Aksincha, SGC+SGB-mikstinfeksiyasi bilan kasallanish shahar joylarda (2,1) qishloq joylarga (1,7) nisbatan 1,2 baravar yuqori ($r > 0,05$). Binobarin, yashash joyi faqat boshqa ijtimoiy-demografik omillar majmuida ko'rib chiqilishi lozim.

Xulosalar. O'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatadiki, potensial jihatdan har bir inson HCV infeksiyasini yuqtirishi mumkin bo'lsa-da, ushbu kasallik, birinchi navbatda, aholining muayyan toifalari orasida ko'proq uchraydi. Bu holat ham C gepatitining umumiy kasallanish darajasiga, ham surunkali C gepatitining tarqalishiga taalluqlidir.



2-rasm. Yashash joyiga qarab surunkali gepatit C bilan kasallanish, 100 ming aholiga nisbatan intensiv ko'rsatkich, 2017–2023-yillar.

Erkak jinsi, virusli gepatitlarning turli shakllarining birga kechishi kabi omillar HCV infeksiyasining tarqalishi bilan chambarchas bog'liq bo'lgan determinantlar bo'lib, infeksiya yuqishi va uning surunkali bosqichga o'tish xavfini sezilarli darajada oshiradi. Shu bilan birga, yashash hududi va yosh kabi demografik omillarning roli noaniqligicha qolmoqda. Noaniq xavf omillari kelgusida qo'shimcha o'rganilishi va nazorat qilinishi lozim. Demografik xavf omillarini hisobga olgan holda amalga oshiriladigan chora-tadbirlar birgalikda epidemik jarayonning jadalligini va C gepatitining surunkali shaklga o'tish chastotasini kamaytirish imkonini beradi. Eng avvalo, C gepatitiga qarshi kurash jamoat sog'lig'ini saqlash chora-tadbirlari doirasida yanada ustuvor ahamiyat kasb etishi kerak.

Adabiyotlar ro'yxati

1. JSST axborot byulleteni, 2019-yil iyul. "Aholi salomatligining ijtimoiy jihatlar" elek-

tron ilmiy jurnali, 2019.- 65(4): 15-b.

2. Umirov S.E., Yusupov Sh.R. Sog'liqni saqlash bilan bog'liq gemokontakt infeksiyalar profilaktikasi muammolari // "Tibbiyotda miniinvaziv texnologiyalarning muammolari va istiqbollari" mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy anjuman materiallari to'plami. Urganch, 2023-yil 29–30-sentyabr. – 236-b.

3. Shaxgildyan I.V., Mixaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral virusli gepatitlar (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika). – M., 2003. – 384 b.

4. Yusupov Sh.R., Aitov K.A., Savilov Ye.D., Umirov S.E. O'zbekistonning Xorazm viloyatida surunkali virusli gepatitlarning etiologik tavsifi // Baykal tibbiyot jurnali. 2-jild, №2 (2023). 111-118-b.

5. Dhiman R.K., Grover G.S. va boshq. Bolalardagi surunkali C gepatitida to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etuvchi virusga qarshi terapiya xavfsiz va samarali: jamoat salomatligi nuqtayi nazari. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2019; 68(1): 74-80.

6. Trepo C. Gepatitning muhim bosqichlari qisqacha tarixi / C. Trepo // Liver Int. – 2014. – Jild 34 (1-ild). – B. 29–37.

РЕЗЮМЕ
НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, СВЯЗАННЫЕ С
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹ Юсупов Шавкат Рахимбоевич,
^{2,3} Умиров Сафар Эргашевич,
¹ Садуллаев Сирож Эрназарович

¹ Ургенчский государственный
 медицинский институт,
² Центр развития профессиональной
 квалификации медицинских работников,
³ Университет Алфраганус
yushr2017@gmail.com

Ключевые слова: хронический гепатит С,
 факторы риска, пол, возраст, место жительства

Хронический гепатит С (ХГС), занимающий особое место в структуре заболеваний печени, является одной из важнейших и сложных проблем мирового здравоохранения. Целью настоящего исследования является комплексная оценка демографических факторов риска, связанных с хроническим гепатитом С. Материалы и методы исследования. Был обследован 221 пациент с ХГС, диагноз которым был подтвержден выявлением рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита С (ВГС). В исследовании использовались клинико-эпидемиологические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Результаты и их обсуждение. Установлено, что такие факторы, как мужской пол и сочетание различных форм вирусных гепатитов, являются детерминантами, тесно связанными с распространенностью ВГС-инфекции, что значительно повышает риск инфицирования и развития ХГС. В группе пациентов 40–49 лет частота выявления хронических гепатитов, ассоциированных с ВГС, была в 6,6 раза выше по сравнению с группой 21–29 лет (5,0%) и в 1,9 раза выше по сравнению с группой 30–39 лет (17,2%). Напротив, в возрастных группах 50–59 лет и ≥60 лет отмечено снижение встречаемости хронических гепатитов, связанных с ВГС, – 29,4% и 15,4% соответственно. Различия в показателях в зависимости от места жительства пациентов статистически не значимы. Выводы. Комплекс мероприятий, проводимых с учетом демографических факторов риска, позволяет снизить интенсивность эпидемического процесса и частоту перехода ВГС-инфекции в хроническую форму.

SUMMARY
SOME RISK FACTORS ASSOCIATED WITH
CHRONIC HEPATITIS C

¹ Yusupov Shavkat Raximboyevich
^{2,3} Umirov Safar Ergashevich,
¹ Sadullayev Siroj Ernazarovich

¹ Urgench State Medical Institute,
² Center for Professional Development of
 Medical Workers,
³ Alfraganus University
yushr2017@gmail.com

Keywords: chronic hepatitis C, risk factors, gender, age, area of residence.

Chronic hepatitis C (CHC), which holds a distinct position within the structure of liver diseases, is one of the most significant and complex problems in global public health. The objective of this study is to provide a comprehensive assessment of the demographic risk factors associated with chronic hepatitis C. Materials and Methods. A total of 221 patients with CHC, whose diagnoses were confirmed by the detection of hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid (RNA), were examined. The study employed clinical-epidemiological, laboratory, instrumental, and statistical methods. Results and Discussion. It was determined that factors such as male gender and the co-occurrence of various forms of viral hepatitis are determinants closely linked to the prevalence of HCV infection, significantly increasing the risk of CHC transmission and development. The detection rate of HCV-associated chronic hepatitis in the 40–49 age group was 6.6 times higher than in the 21–29 age group (5.0%) and 1.9 times higher than in the 30–39 age group (17.2%). Conversely, a decrease in the incidence of HCV-associated chronic hepatitis was noted in the 50–59 and ≥60 age groups, at 29.4% and 15.4%, respectively. The difference in indicators based on the patients' place of residence was not statistically significant. Conclusions. A set of measures implemented with consideration of demographic risk factors can help reduce the intensity of the epidemic process and the rate at which HCV infection transitions to a chronic form.

СОДЕРЖАНИЕ

1. **АБДУМАЛИКОВА Ф.Б.** ОСОБЕННОСТИ ПСИХОСОЦИАЛЬНОГО ДИСТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД..... 2
2. **АМИНОВ С.Д., ЖУМАБАЕВ У.А.** ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА..... 7
3. **АТАХОДЖАЕВА Д.Р.** ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗОМ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РЕСПУБЛИКИ, ГДЕ ФОРМИРОВАЛИСЬ ЭНДЕМИЧНЫЕ ОЧАГИ ИНФЕКЦИИ 12
4. **АХМЕДОВ С.С., ЗАРЕДИНОВ Д.А., АХМЕДОВ С.А., МАТЧАНОВ А.Д.** ПРИМЕНЕНИЕ РАСТЕНИЯ SILVUM MARIANUM И ЕГО КОМПОНЕНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (Обзорная статья) 19
5. **БЕКНАЗАРОВА Н.С., МАХМУДОВ С.Д., САГДУЛЛАЕВ Б.Т.** БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «СУЛЬФАПЕКТ»..... 28
6. **ВАХИДОВА Н.М., МАКСУДОВА Ф.Х., СУЛТАНОВА Р.Х.** ИЗУЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «НАВЕСТО» 33
7. **ЗУФАРОВА Н.И.** КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ИММУННО-ЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 40
8. **KADOMSEVA L.V., DAMINOV R.U., POLIKARPOVA N.V., TURDIYEVA SH.A.** TIZIMLI SKLERODERMIYANING KLINIK XUSUSIYATLARI VA ERTA TASHXISI 45
9. **КАХХАРОВ А.Ж., ЗАЙНУТДИНОВ Н.О.** ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ЛУЧЕВОМ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ..... 54
10. **КАЧАНОВ И.В., МАМАТКУЛОВ И.Х., КУЗНЕЦОВ И.А.** АНГИОГЕНЕЗ В ОПУХОЛЯХ И ИХ ОКРУЖЕНИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 61
11. **КАЧАНОВ И.В., МАМАТКУЛОВ И.Х., КУЗНЕЦОВ И.А.** ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 76
12. **КАТАЕВА Ю. А.** ВЛИЯНИЮ ТКАНЕВОГО ИММУНОСТИМУЛЯТОРА НА ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ Т- И В-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВИ МОЛОДНЯКА..... 85
13. **KUCHKAROVA L.S., OLIMOVA SH.V., MURTAZAYEVA N.P., MAVZUTDINXANOVA N.S.** GLYUKOZA SO'RILISHINING AYRIM EKSPERIMENTAL USULLARDA SOLISHTIRMA TASNIFI (Adabiyotlar sharhi) 94
14. **МАКСУДОВА Ф.Х., НУСРАТОВА Н.Н., СУЛТОНОВА Р.Р.** ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЛЁНОЧНОПОКРЫТЫХ ТАБЛЕТОК «КЛАРИН» 101
15. **МАХКАМОВА Н.Э., УСМАНОВА Н.А.** ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИСТЕМНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНОСИТАХ..... 108
16. **МАХМУДОВА Д.С., РУСТАМОВА Х.М., СОБИРЖОНОВ И.И.** ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И РЕАКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА (ROS) В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ..... 115

17. **МУХАМЕДОВА М.Г., МАМАТМУСАЕВА Ф.Ш.** ҲАРБИЙ ХИЗМАТЧИЛАРДА ЎТ-КИР ДИАРЕЯЛАРНИНГ ЭТИОЛОГИК СТРУКТУРАСИ..... 124
18. **МУХИТДИНОВА К.О., АЛЕЙНИК В.А., НАЖМУТДИНОВА Д.К., БАБИЧ С.М.** ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА В СОЧЕТАНИИ С КОНТРИКАЛОМ НА ММП И ИММП В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ОТСУТСТВИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ..... 131
19. **НУРМАТОВА Н.С., АШУРОВА Д.Т.** ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ..... 139
20. **РИЗАЕВ Ж.А., ЗАЙНУТДИНОВ М.О.** ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМАХ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ОСТЕОНЕКРОЗОМ ЧЕЛЮСТЕЙ 149
21. **RUSTAMOVA S.M.** INFLUENCE OF IMMUNE PROCESSES ON NEURODEGENERATIVE CHANGES IN DIABETES 156
22. **SULTANOV S.A., SANOYEV Z.I., ISMAILOVA D.S., ELMURADOV B.J.** YANGI SINTEZLANGAN 5-(O-AMINOFENIL)-1,3,4-OXSADIAZOL-2-TION HOSILASINING ANKSIOLITIK VA AYRIM NEYROFARMAKOLOGIK FAOLLI..... 160
23. **СЫРОВ В.Н., БОТИРОВ Э.Х., ЭГАМОВА Ф.Р., ЮСУПОВА С.М.** ВЛИЯНИЕ СУММАРНОГО ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА ИЗ CICER MOGOLTAVICUM НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЧЕТЫРЕХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ..... 168
24. **ТАШМУХАМЕДОВА М.А., АЗИМОВА М.Т.** ВАГИНАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ С БИОТИКАМИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ..... 175
25. **ХАДЖИЕВА У.А., ТУРСУНОВА Л.И., АХМЕДОВ О.Р., МАВЛАНОВ Ш.Р., САЙДКАРИМОВА Ё.Т.** ИЗУЧЕНИЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ И ДИУРЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ЗИЗИФАН» 182
26. **HAQQULOV E.V., ALIMOV J.U.** ПРОСТАТА БЕЗИ САРОТониДА ЎСМА ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ХАВФ ТАСНИФИНинГ ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ..... 189
27. **ХУДОЁРЗОДА З.Х., БАХРИЕВ И.И.** КОМПЛЕКСНАЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИЖИЗНЕННОСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ..... 195
28. **ШАРИПОВА И.С., КОСБЕРГЕНОВА Г.К., НИЯЗОВА Г.Д.** КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В РЕГИОНЕ ПРИАРАЛЬЯ 201
29. **ЮНУСОВА Х.М., ЭРНАЗАРОВ А.М.** «ИММУНОМОДУЛИН» ТАБЛЕТКАСИ ТАРКИБИДАГИ ТАЪСИР ЭТУВЧИ МОДДАНИНГ АЖРАЛИБ ЧИҚИШ ТЕЗЛИГИНИ IN VITRO УСУЛИДА ЎРГАНИШ 206
30. **YUSUPOV SH.R., UMIROV S.E., SADULLAYEV S.E.** SURUNKALI С GEPATITI BILAN BOG'LIQ VA'ZI XAVF OMILLARI..... 210

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

3/2026

Главный редактор

Отв. секретарь

Компьютерная верстка

Дизайн обложки

Тулаганов А.А.

Зияева Ш.Т.

Кахоров Б.А.

Максудова Л.М.

**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 в ЧП «PULATOV I.N.»

Подписан к печати 16.06.2026 г.

Формат А4. Объем 218 стр.

Тираж: 60 экз.

Цена договорная.

E.mail: immunitet2015@mail.ru

Наш сайт: <https://infection-immunity.uz>

г. Ташкент, Тел.: (0371) 246-82-67, +998-94-655-22-32