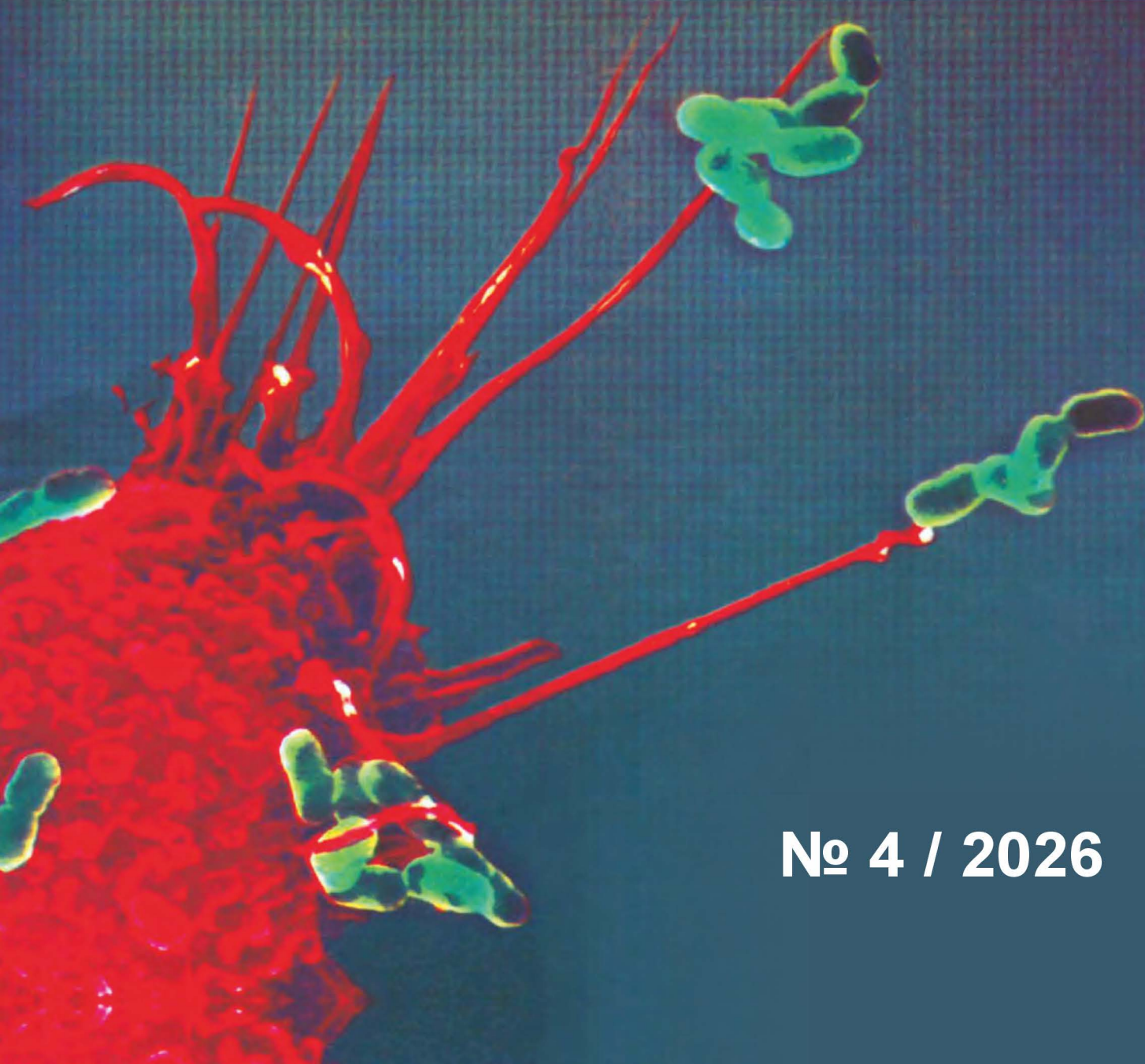


ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 4 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

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. Таджиев Ботир Мирхашимович – д.м.н., проф., директор РСНПМЦЭМИПЗ.
7. Тулаганов 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. Таджиев 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 детских 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. Косимов Илхомжон Асомович – д.м.н., проф., каф. инф. болезней и детск. инф. заб., фтизиатрии и пульмонологии ТашПМИ.
17. Насиров Кабил Эркинович – д.б.н., с.н.с. Заведующий лаборатории электро-физиологии Института биофизики и биохимии Национального университета 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 Гулзод Махсutowна – 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.

Редакционный совет:

акад. Арипова Т.У. (Ташкент)
акад. РАН Кукес В.Г. (Москва)
акад. Тулегенова А.У. (Астана)
акад. Раменская Г.В. (Москва)
акад. Иноятова Ф.И. (Ташкент)

проф. Гариб Ф.Ю. (Москва)
проф. Сайфутдинов Р.Г. (Казань)
проф. Мадреимов А.М. (Нукус)
проф. Нуралиев Н.А. (Бухара)
проф. Туйчиев Л.Н. (Ташкент)

Ташкент – 2026

ПОЗДРАВЛЕНИЕ



Юбилею профессора ГАРИБА ФИРУЗА ЮСУПОВИЧА

Гариб Фируз Юсупович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Узбекистан. С 1970 по 1980 г. Ф.Ю. Гариб работал стажером-исследователем, ассистентом, заведующим отдела и заведующим Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Самаркандского медицинского института. С 1980 по 1995 г. заведовал кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией Ташкентского государственного медицинского института, руководил отделом иммунологии ЦНИЛ, работал главным ученым секретарем института. С 1990 по 2003 г. Ф.Ю. Гариб был председателем экспертного Совета по медико-биоло-

гическим специальностям ВАК Республики Узбекистан, экспертом по фундаментальным медицинским наукам Государственного комитета по науке и технологиям Республики Узбекистан, экспертом по изучению иммуномодулирующих препаратов Фармкомитета Республики Узбекистан, членом Республиканского научного Совета по иммунологии МЗ РУз. С 1997 по 2003 г. он работал директором Ташкентского НИИ вакцин и сывороток ГАК «Узфармпром». Он основатель научного журнала «Инфекция, иммунитет и фармакология» (Ташкент) и первый главный редактор журнала. Он создал технологию и наладил производственный выпуск иммунокорректирующего препарата «Иммуномодулин», за комплекс исследований ему было присуждено звание Заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан. В 2003 г. Его пригласили заведовать лабораторией в Центре молекулярных технологий при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете. С 2003 по 2006 г. Ф.Ю. Гариб заведовал научной лабораторией в Центре молекулярных технологий в стоматологии при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. В 2004-2006 гг. он был приглашен для чтения курса лекций по иммунопатологии и иммунофармакологии студентам биологи-

ческого факультета Санкт-Петербургского государственного университета. С 2006 г. и по настоящее время Фируз Юсупович работает профессором кафедры иммунологии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования (после реорганизации - кафедра медицинской биохимии и иммунопатологии) и по совместительству является профессором кафедры аллергологии и иммунологии. Кроме того, Ф.Ю. Гариб преподает на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, а также на кафедре иммунологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. С 2010 г. профессор Ф.Ю. Гариб читает в МГУ авторский спецкурс «Инфекции и иммунитет», представляющий анализ современных данных об уникальных молекулярных механизмах эвазии (ускользания) патогенных микроорганизмов от иммунного распознавания макроорганизмом с целью регуляции его противомикробного иммунного ответа. Ф.Ю. Гариб является сторонником триединого принципа изучения иммунологии с позиции иммунной защиты, иммунопатогенеза и иммунной эвазии. Его лекционные курсы сочетают высокий научный уровень с ясностью изложения сложного материала, качественными иллюстрациями и артистизмом, которые по достоинству оценены врачами и студентами. Фирузом Юсуповичем подготовлены 16 докторов и 64 кандидата медицинских и биологических наук. Ф.Ю. Гарибом опубликовано более 400 научных работ, в том числе 8 монографий, 8 лекций. Он имеет 27 патентов на изобретения, ав-

тор 32 опубликованных методических рекомендаций. Им выполнено научное редактирование нескольких учебников по иммунологии. С 2011 по 2014 г. Ф.Ю. Гариб по совместительству работал ведущим научным сотрудником отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, где изучались интерферон-индуцирующие и противовирусные свойства разработанного им оригинального синтетического низкомолекулярного иммуностропного препарата. Ф.Ю. Гариб входит в состав редколлегии журнала «Иммунология» (научный редактор) и «Российского иммунологического журнала». С 2014 г. Ф.Ю. Гариб - член президиума и правления Российского научного общества иммунологов. В 2020 г. академиком РАН РМ. Хаитовым и профессором Ф.Ю. Гарибом было опубликовано 2-е, обновленное, издание книги «Иммунология. Атлас». Этот фундаментальный труд содержит 720 рисунков и описаний к ним. Он получил 30 авторских свидетельств и патентов на изобретения, награжден бронзовой медалью ВДНХ СССР и нагрудным знаком «Изобретатель СССР», имеет Благодарность Комитета по науке и наукоемким технологиям Государственной Думы Российской Федерации «За выдающийся вклад в развитие науки и образования». Фируз Юсупович креативен, контактен, обладает отличными организаторскими способностями, постоянно повышает квалификацию и увлеченно занимается научной и преподавательской работой, полон новых творческих планов. Ваша забота о благополучии людей и ваш труд вдохновляют многих. Вы

всегда были и останетесь примером для подражания своей яркой жизнью и плодотворной работой, и ваши ученики гордятся тем, что у нас есть такой выдающийся ученый, как вы.

Редакция журнала «**Инфекция, иммунитет и фармакология**» сердечно поздравляет глубокоуважаемого Фируза Юсуповича с 80-летним юбилеем и

желает крепкого здоровья, бодрости и неиссякаемой энергии, душевного спокойствия и тепла, радости от общения с родными, близкими, друзьями и благодарными учениками, а богатейший опыт, мудрость и жизненная энергия еще на долгие годы даст возможность служить на благо науки и растить новых поколений учеников.

**УВАЖАЕМЫЙ
ФИРУЗ ЮСУПОВИЧ
ГАРИБ!**

**80
лет**
С ЮБИЛЕЕМ!

От всей души поздравляю Вас
с **80-летним** юбилеем!

Ваш многолетний труд, преданность науке,
неоценимый вклад в развитие иммунологии,
медицинской биохимии и подготовку
высококвалифицированных специалистов
служат ярким примером истинного
служения науке и людям.

**УЧИТЕЛЬ – ЭТО ТОТ, КТО ОТКРЫВАЕТ ДВЕРИ,
НО НАСТАВНИК – ТОТ, КТО ОСВЕЩАЕТ ПУТЬ.**

Устоз — илм ий.лини кўрсатувчи чирокдир.

Благодаря таким
Учителям рождаются
новые поколения
учёных и врачей.

ИММУНОЛОГИЯ
МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ
ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
И ЖИВОТНЫХ

UDK: 576.311.347: 577.352.465

**PESTITSIDLAR BILAN ZAHARLANGAN HOMILADOR
KALAMUSHLAR HAMDA ULAR EMBRIONLARI JIGARI MITOXONDRIYASI
MEMBRANASI LIPIDLARNI PEREKISLI OKSIDLANISHI MAHSULOTI
MALON DIALDEGID MIQDORIGA SOFOROFLAVONOSID VA NARSISSIN
FLAVONOIDLARINING TA'SIRI**

¹Abdurakhmonova Mashkhura Javdatovna - [ORCID](#),

²Mirkhamidova Parida - [ORCID](#),³

Nishanbayev Sabir Zaripboevich - [ORCID](#),

²Shaxmurova Gulnara Abdullayevna - [ORCID](#)

¹Andijon davlat pedagogika instituti, Andijon, O'zbekiston,

²O'zbekiston Milliy pedagogika universiteti, Toshkent, O'zbekiston,

³O'zP FA O'simlik moddalari kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston
parida.mirxamidova@mail.ru

Tayanch iboralar: homilador kalamush, embrion, galaksifop-R-metil, jigar, soforo-flavonozid (SFL), narsissin, lipidlarni perekisli oksidlanishi (LPO), malon dialdegid (MDA).

Ushbu ishda hozirda qishloq xo'jaligi-da keng qo'llanib kelinayotgan galaksifop-R-metil gerbitsidini homilador kalamushlar va ularning embrionlari jigar mitoxondriyasi lipidlarni perekisli oksidlanishi (LPO) mahsuloti malon dialdegid (MDA) miqdorining o'zgarishlariga soforoflavonozid (SFL) va narsissin flavonoidlarining ta'siri o'rganilgan. Taddqiqotlar uchun urg'ochi kalamushlar tanlab olingan va urug'lantirilgan. Homiladorlikning 3- 13- va 17-kunlarida kalamushlarni galaksifop-R-metil pestitsidining 1/10 LD₅₀ dozasi bilan bir marta zaharlantirilgan hamda shu kundan boshlab 3-7 kun davomida 10 mg/kg dozadan narsissin va SFL flavonoidlari peroral usulda yuborilgan. Galoksifop-R-metil pestitsidi bilan zaharlangan homilador kalamushlar hamda ularning embrionlari jigar mitoxondriyasi LPO mahsuloti MDA miqdorining ortishi-

ni SFL va narsissin flavonoidlari samarali kamaytirgan.

Qishloq va xalq xo'jaligida ishlatiladigan ko'plab pestitsidlar sutemizuvchilarning jigari, miyasi, yurak va qon aylanish tizimiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Pestitsidlarning hujayralar va ularning organellariga (mitoxondriyalar, mikrosomal) molekular ta'sir mexanizmlari turlicha bo'lib, odatda mitoxondriyaning nafas olish zanjiridan erkin radikallar ishlab chiqarilishining keskin ortishiga olib keladi. Pestitsidlar ta'sirida kislorodning faol shakli (KFSH) hosil bo'lishining intensivligi mitoxondriya ichki va tashqi membranasi LPO ning kuchayishiga sabab bo'ladi. Mitoxondrial buzilish oksidlovchi stressni keltirib chiqarishi va ATF miqdorini kamaytirishi mumkin [8]. Erkin radikallar hujayra va mitoxondriya membranalaridagi to'yinmagan yog' kislotalarini (li-

pidlarni) parchalaydi. Ushbu parchalanish jarayonining oxirgi mahsuloti MDA (malon dialdegidi) hisoblanadi. MDA miqdorining ortishi organizmda zaharlanish va hujayra buzilishi ketayotganidan dalolat beruvchi asosiy biomarkerdir [5].

Pestitsidlar (masalan, xloroorganik yoki fosfororganik birikmalar) hujayraga kirgach, energiyaning asosiy manbai bo'lgan mitoxondriyalarga ta'sir qiladi. Ular mitoxondriya membranasidagi fermentlar faoliyatini bloklaydi va elektronlar tashish zanjirini buzadi, MDA miqdorining ortishiga olib keladi [5].

Hozirgi kunda qishloq xo'jaligida qo'llanib kelinayotgan galoksifop-R-metil (zellek, zellek super) gerbitsidini to'qima va hujayralarga ta'sirining molekular asoslari to'liq tadqiq etilmagan bo'lib, hozirda ushbu pestitsidlarning jigar mitoxondriyasi membranasida bo'ladigan buzilishlarga jumladan LPO ga va antioksidant tizimga ta'siri hamda ularni o'simlik preparatlari yordamida korreksiya qilinishi o'rganilgan [3,4]. Ammo, ushbu pestitsidning homiladorlik davrida homila va ona jigar mitoxondriyasining LPO mahsuloti MDA miqdoriga ta'sirini SFL va narsissin yordamida korreksiya qilish o'rganilmagan. Shu maqsadda, ushbu tajribamizda dastlab, homiladorlikning 3-, 13 va 17-kunlarida galoksifop-R-metil bilan zaharlantirilgan homilador kalamush va uning embrioni jigar mitoxondriyasining LPO mahsuloti MDA miqdoriga SFL va narsissinning korrektsiyalovchi ta'siri o'rganildi.

Tadqiqot usullari va materiallari. Tadqiqotlar uchun dastlab urg'ochi kalamushlar tanlab olindi, so'ngra urug'lantirildi. Homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida kalamushlarni galaksifop-R-metil pestitsidining 1/10 LD50 dozasi bilan bir martalik zaharlantirildi hamda shu kunlardan

boshlab 3-7 kun davomida 10 mg/kg dozadan narsissin va SFL flavonoidlari peroral usulda yuborildi.

Homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida galaksifop-R-metil yuborilgan va korreksiya qilingan guruhlar:

I-guruh – sog'lom (nazorat)

II-guruh – galaksifop-R-metil

III-guruh – galaksifop-R-metil + narsissin

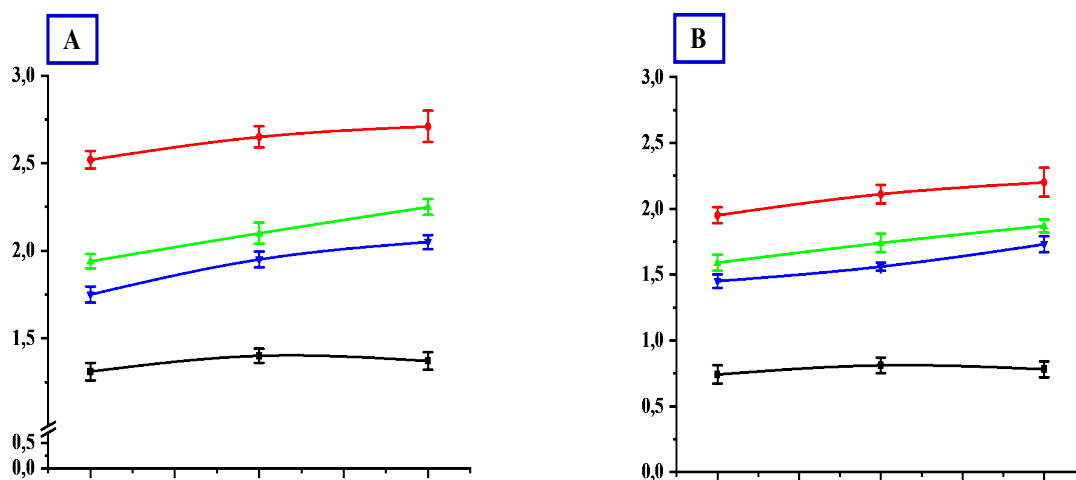
IV-guruh – galaksifop-R-metil + SFL

Homiladorlikning 3-kunida ona kalamush organizmda turli gormonal o'zgarishlar hisobiga biokimyoviy va fiziologik buzilishlar yuzaga keladi. Shu bilan birga homilada asosiy gistologik jarayonlar boshlanadi. Shuning uchun mana shu kunda kalamushlar pestitsid bilan zaharlantirilganda embrion tushish xavfi kuzatildi. Saqlanib qolgan embrionlarda esa pestitsidlar ta'sirida gitologik-morfologik, fiziologik, biokimyoviy va genetik buzilishlar yuzaga kelishi mumkinligi aniqlandi [10]. Homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida kalamushlarni galaksifop-R-metil pestitsidi bilan zaharlantirilgan hamda SFL va narsissin flavonoidlari bilan korreksiya qilingan homilador kalamush hamda embrionining homiladorlikning 20-21-kunlarida jigar mitoxondriyalari ajratib olindi [2], LPO aniqlandi. LPO ni aniqlash MDA va tiobarbiturat kislotalar (TBK) o'rtasidagi reaksiyaga asoslangan, ya'ni yuqori temperatura va kislotali pH muhitida rangli trimetin kompleksi hosil bo'ladi. Kompleks spektrofotometrda 532 nm to'lqin uzunligida o'lchanadi.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. SFL va narsissin flavonoidlari jigar mitoxondriyasida LPO bilan bog'liq erkin radikallar hosil bo'lishining oldini olib, membranaga KFSH ta'sirini neytrallashi va LPO ni kamayishiga olib kelishi mumkin. Ushbu tadqiqotlar homilador

organizm va ularning embrionlarida ham olib borilishi muhim hisoblanadi. Tadqiqotlarda butilkaptaks, dropp, karbofuran va xlorpirifos pestitsidlarining homilador kalamushlar va ularning embrionlariga ta'sirini o'rganish mitoxondrial funksiyada sezilarli darajadagi buzilishlariga olib kelishi hamda oksidlovchi stressning kuchaytirishi aniqlangan. Bu jarayonning asosiy ko'rsatkichi LPO yakuniy mahsuloti bo'lgan MDA miqdorining ortishi bilan ifodalangan [7]. Butilkaptaks va droppning MDA darajasiga ta'sirini o'rganish natijalari shuni ko'rsatdiki, bu homila va onaning jigar mikrosomalarda NADPH va askorbatga bog'liq lipid peroksidlanishining kuchayishiga olib keladi. Butilkaptaks va dropp bilan zaharlanishda MDA ning eng yuqori darajasi fermentativ bo'lmagan lipid peroksidlanishida kuzatiladi [6]. Pestitsidlarni jigar mitoxondriyasi membranalarida LPOning oxirgi mahsuloti hisoblangan MDA miqdoriga ta'siri xususida ko'plab tadqiqotlar olib borilgan. Ammo, homiladorlik davrida pestitsidlarning ona va uning embrioni jigari mitoxondriyasi membranalarida lipidlar peroksidlanishining oxirgi mahsuloti MDA miqdorining o'zgarishini aniqlash bo'yicha tadqiqotlar olib borilmagan. Shuning uchun ushbu tadqiqotlarimizda homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida galoksifop-R-metil va indoksakarb yuborilgan guruhlarda ona va embrion jigar mitoxondriyasining LPO mahsuloti MDA miqdoriga o'simliklardan ajratib olingan flavonoidlar SFL hamda narsissinning ta'sirini homiladorlikning so'ngi kunida (20-21-kunlari) o'rganildi.

Dastlabki tajribalar homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida galoksifop-R-metil bilan zaharlantirilgan II guruh hayvonlarida (ona va embrion) olib borildi. Olingan natijalarga ko'ra, homilador kalamush jigar mitoxondriyasidagi MDA miqdori nazorat guruhiga (I guruh) nisbatan mos ravishda, 92.4%, 89.3% va 97.8%, ortganligi aniqlandi (1-rasm, A). Embrionlarda esa ushbu ko'rsatkichlar nazorat guruhiga (I guruh) nisbatan mos ravishda, 163.5%, 160.4% va 18.0%, ortganligi ma'lum bo'ldi (1-rasm, B.). Galoksifop-R-metil pestitsidi homilador kalamushlar va ularning embrion jigari mitoxondriyalarida MDA miqdorini yuqori darajada orttirishi ularning LPO intensivligi kuchayganligidan dalolat beradi. Ammo, pestitsid bilan zaharlangan III va IV guruhlariga o'simliklardan olingan SFL va narsissin flavonoidlari yuborilishi natijasida ushbu ko'rsatkich ma'lum darajada tiklanishi aniqlandi. Ya'ni, SFL yuborilgan III guruhlarda MDA miqdori II guruh hayvonlariga nisbatan xomilador kalamushda mos ravishda 23.0%, 20.7% va 16.9%, embrionlarda esa ushbu ko'rsatkich 18.4%, 17.5% va 15.0% kamayganligi ma'lum bo'ldi (1-rasm, A.B). Galaksifop bilan intoksikatsiya qilingan IV guruh kalamushlarga narsissin flavonoidi yuborilganda homilador kalamushlarning jigar mitoxondriyasidagi MDA miqdori II guruh hayvonlariga nisbatan 30.5%, 26.4% va 24.3% kamaygan (1-rasm, A). Embrion jigar mitoxondriyasidagi MDA miqdori II guruh hayvonlariga nisbatan 25.6%, 26.0% va 21.3% kamaygan (1-rasm, B).



1-rasm. Homiladorlikning 3-, 13- va 17-kunlarida galoksifop-R-metil pestitsidi bilan zaharlantirilgan homilador kalamushlar (A) va ularning embrionlari (B) jigar mitoxondriyasida MDA miqdoriga SFL va narsissinning ta'siri (P<0,01; ***P<0,001; n=3).**

ADABIYOTLAR RO'YXATI

Flavonoidlarning LPO mahsuloti MDA miqdorini kamaytirishi ularning tuzilishidagi gidroksil (-OH) guruhlari hisobiga amalga oshadi. Faol funksional gidroksil guruhlari KFSH (superoksid anion-radikal, gidroksil radikal) bilan bevosita reaksiyaga kirishib, ularni barqaror molekulalarga aylantiradi. Flavonoidlar tarkibidagi fenol gidroksil guruhlari lipid radikallari (L• yoki LOO•) bilan reaksiyaga kirishib, ularga vodorod atomini beradi. Bu jarayon lipidlarning parchalanishini to'xtatadi va natijada MDA hosil bo'lishi kamayadi [1]. Demak, SFL va narsissin flavonoidlari tarkibidagi gidroksil guruhlari hisobiga pestitsidlar intoksikatsiyasida yuzaga kelgan mitoxondriya membranalaridagi radikallarni zararsizlantirib, MDA miqdorini qayta tiklashga yordam beradi. Pestitsidlar ta'sirida mitoxondriya membranalarida MDA miqdorining ortishi LPO jarayoni kuchayganligidan dalolat beradi. Bu jarayon membrana tuzilishini buzib, fermentlar faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi.

1. Liao Y, Lv F, Quan T, Wang C, Li J. Flavonoids in natural products for the therapy of liver diseases: progress and future opportunities. *Front Pharmacol.* 2024 Oct 24;15:1485065. doi: 10.3389/fphar.2024.1485065. PMID: 39512816; PMCID: PMC11540641.

2. Schneider W.C., Hageboom G.H., Pallade G.E. Cytochemical studies of mammalian tissues; isolation of intact mitochondria from rat liver; some biochemical properties of mitochondria and submicroscopic particulate material // *J. Biol. Chem.* – 1948. – V. 172 (2). – P.619-635.

3. Parpieva M.J., Mirkhamidova P., Pozilov M.K, Alimova R.A. Effects of sophoroflavonoside and narcissin flavonoids on the amount of malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, and the activity of the enzyme cytochrome c oxidase in rat liver mitochondria poisoned with indoxacarb pesticide. *Caspian Journal of Environmental Sciences* –2023. –V.21. No 4. –P. 997-1000.

4. Parpieva M.J., Mirkhamidova P., Pozilov M.K., Alimova R.A. Effects of sophoroflavonoid and narcissin flavonoids on mitochondrial dysfunction and antioxidant enzyme activity in rat liver poisoned with galoxyfop-r-methyl pesticide // E3S Web of Conferences. – 2023. – V.421. – P. 1-10.
5. Taha M.A.I., [Badawy](#) M.E.I., Abdel-Razik R.K., Younis H.M., Abo-El-Saad M.M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in liver of male albino rats after exposing to sub-chronic intoxication of chlorpyrifos, cypermethrin, and imidacloprid//[Pesticide Biochemistry and Physiology](#). –2021.–V.178. –P.1-13.
6. Tuychieva D, Mirkhamidova P, Shakhmurova G, Alimova R, Mukhamedov G. Influence Of Pesticides on Some Morpho-Biochemical Parameters of Liver Mitochondria of Pregnant Rats and Their Embryos.// J Neonatal Surg [Internet]. –2025. –V.14(20S). –P.462-475.
7. Tuychieva D, Mirkhamidova P, Shakhmurova G.A., Zhumagulova K.A. The effect of some pesticides on lipid peroxidation and on the content of cytochrome p-450 of mitochondrial membranes and liver microsomes of pregnant rats and their embryos //E3S Web of Conferences, –2023. –V. 452(1)–P. 1-9.
8. Гребенчиков О.А., Забелина Т.С., Филипповская Ж.С., Герасименко О.Н., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В., Молекулярные механизмы окислительного стресса. //Вестник интенсивной терапии.–2016. –№3.–С.1-9.
9. Рогожин В.В. Практикум по биохимии: Учебное пособие. – СПб.: Изд «ЛАН», – 2013. – С.544.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДОВ СОФОРОФЛАВОНОЗИДА И НАРЦИССИНА НА СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА – ПРОДУКТА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ МЕМБРАН МИТОХОНДРИИ ПЕЧЕНИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС И ИХ ЭМБРИОНОВ ПРИ ЗАТРАВКЕ ПЕСТИЦИДАМИ

¹Абдурахмонова Машхура Жавдатовна, ²Мирхамидова Парида,
³Нишанбаев Сабир Зарипбаевич, ²Шахмурова Гульнара Абдуллаевна

¹Андижанского государственного педагогического института, город Андижан,

²Национальный педагогический университет Узбекистана имени Низами, город Ташкент,

³Институт химии растительных веществ Академии наук Республики
Узбекистан (АН РУз), Ташкент, Узбекистан
parida.mirxamidova@mail.ru

Ключевые слова: беременная крыса, эмбрион, галоксифоп-*R*-метил, печень, софорофлавонозид (СФЛ), нарциссин, перекисное окисление липидов (ПОЛ), малоновый диальдегид (МДА).

В данной работе изучено влияние флавоноидов софорофлавонозида (СФЛ)

и нарцисина на изменения содержания малонового диальдегида (МДА) – продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) в митохондриях печени беременных крыс и их эмбрионов при воздействии гербицида галоксифоп-R-метила, широко применяемого в настоящее время в сельском хозяйстве. Для исследований были отобраны и оплодотворены самки крыс. На 3-й, 13-й и 17-й дни беременности крыс

однократно затравливали пестицидом галоксифоп-R-метил в дозе 1/10 ЛД₅₀, и начиная с этого дня в течение 3–7 дней перорально вводили флавоноиды нарциссин и СФЛ в дозе 10 мг/кг. Флавоноиды СФЛ и нарциссин эффективно снижали повышенный уровень МДА (продукта ПОЛ) в митохондриях печени беременных крыс и их эмбрионов, отравленных пестицидом галоксифоп-R-метил.

SUMMARY

EFFECTS OF FLAVONOIDS SOPHOROFLAVONOSIDE AND NARCISSIN ON MALONDIALDEHYDE CONTENT, A PRODUCT OF LIPID PEROXIDATION IN LIVER MITOCHONDRIAL MEMBRANES OF PREGNANT RATS AND THEIR EMBRYOS UNDER PESTICIDE EXPOSURE

¹Abdurakhmonova Mashkhura Javdatovna,

²Mirkhamidova Parida, Nishanbayev Sabir Zaripboevich,

²Shakhmurova Gulnara Abdullayevna

¹Andijan State Pedagogical Institute, Andijan city,

²Tashkent State Educational University named after Nizomi, Tashkent city,

³Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

parida.mirxamidova@mail.ru

Keywords: *pregnant rat, embryo, haloxyfop-R-methyl, liver, sophoroflavonoside (SFL), narcissin, lipid peroxidation (LPO), malondialdehyde (MDA).*

This study investigates the effects of the flavonoids sophoroflavonoside (SFL) and narcissin on changes in the content of malondialdehyde (MDA), a product of lipid peroxidation (LPO), in the liver mitochondria of pregnant rats and their embryos exposed to haloxyfop-R-methyl, a herbicide widely used in modern agriculture. Female rats were selected and mated for the study. On days 3, 13, and 17 of gestation, the rats were acutely exposed to a

single dose of 1/10 LD₅₀ of the herbicide haloxyfop-R-methyl. Starting from the day of exposure, narcissin and SFL flavonoids were administered orally at a dose of 10 mg/kg for 3–7 consecutive days. The results demonstrated that SFL and narcissin flavonoids effectively reduced the elevated levels of MDA (an LPO product) in the liver mitochondria of both pregnant rats and their embryos induced by haloxyfop-R-methyl toxicity.

УДК 616.432-007.41

КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО СИНДРОМА ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Артикова Дилфуза Махаматовна., [ORCID](#),
Шагазатова Барно Хабибуллаевна., [ORCID](#)

Ташкентский государственный медицинский университет.
artikova73@mail.ru

Введение. Первичное пустое турецкое седло характеризуется проникновением субарахноидального пространства в полость турецкого седла, что приводит к различной степени уплощения гипофиза. В связи с широким применением МРТ данное состояние нередко выявляется случайно. Однако у части пациентов оно сопровождается эндокринными, неврологическими и офтальмологическими нарушениями, поэтому не всегда может рассматриваться только как рентгенологическая находка [1–5]. Клинические проявления ППТС отличаются значительной вариабельностью. У одних пациентов функция гипофиза остаётся сохранной, у других выявляются гиперпролактинемия, недостаточность отдельных гипофизарных осей, репродуктивные нарушения, головная боль и зрительные расстройства [1,3–5,8]. При этом выраженность морфологических изменений не всегда соответствует степени гормональных нарушений, что требует комплексной оценки клинико-анамнестических данных, метаболического статуса и функции гипофиза [1–4,7].

Формирование ППТС имеет многофакторный характер. В его развитии

могут участвовать недостаточность диафрагмы турецкого седла, нарушения ликвородинамики и венозного оттока, повышение внутричерепного давления, а также изменения объёма гипофиза с последующей инволюцией его ткани [1–4, 6]. Среди наиболее значимых ассоциированных состояний рассматриваются ожирение, артериальная гипертензия, многократные беременности и черепно-мозговые травмы [1–5]. ППТС чаще выявляется у женщин среднего возраста, особенно при сочетании ожирения и многократных беременностей. Повторное увеличение гипофиза во время беременности и его последующая инволюция могут способствовать формированию изменений в селлярной области [1–4]. Предполагается, что у женщин большее значение имеют репродуктивные и метаболические факторы, тогда как у мужчин – травматические и сосудистые воздействия. Вместе с тем гендерные особенности различных морфологических форм ППТС изучены недостаточно.

В ранее проведённом нами исследовании у женщин с ППТС были выявлены изменения гипофизарно-гонадной

системы [9]. Кроме того, полученные молекулярно-генетические данные указывают на возможное участие наследственно обусловленных факторов соединительной ткани в морфологическом прогрессировании синдрома [10,11].

Цель исследования - оценить клинико-анамнестические и метаболические особенности ППТС с учётом пола пациентов и морфологической формы синдрома.

Материал и методы. Сбор материала осуществлялся в консультативной поликлинике многопрофильной клиники Ташкентского государственного медицинского университета в период с 2020 по 2025гг. Основную группу составил 61 пациент с первичным синдромом пустого турецкого седла, в том числе 45 женщин и 16 мужчин. Средний возраст общей исследуемой группы составил $40,77 \pm 1,6$ лет (женщины - $41,6 \pm 1,8$ лет, мужчины - $38,6 \pm 2,9$ лет). В зависимости от выраженности изменений хиазмально-селлярной области по данным магнитно-резонансной томографии были выделены две группы: полная форма синдрома – 25 пациентов

и формирующаяся форма – 36 пациентов. Клинико-анамнестическое обследование включало анализ перенесённых черепно-мозговых травм, наличия артериальной гипертензии, ожирения, количества беременностей, а также сочетания репродуктивных, метаболических и травматических факторов. Для оценки метаболического статуса проводили антропометрическое обследование с определением роста и массы тела и последующим расчётом индекса массы тела. Структуру нарушений массы тела анализировали отдельно у мужчин и женщин с полной и формирующейся формами синдрома.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Результаты количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего - $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлена подробно в целых числах и процентах частота клинико-анамнестических факторов морфологических групп.

Таблица 1.

**Клинико-анамнестические факторы при различных формах
первичного синдрома пустого турецкого седла**

<i>Клинико-анамнестический фактор</i>	<i>Полная форма, n=25</i>	<i>Формирующаяся форма, n=36</i>
<i>Черепно-мозговая травма</i>	<i>5 (20,0%)</i>	<i>13 (36,1%)</i>
<i>Артериальная гипертензия</i>	<i>5 (20,0%)</i>	<i>7 (19,4%)</i>
<i>Беременности более трёх</i>	<i>6 (24,0%)</i>	<i>4 (11,1%)</i>
<i>Ожирение</i>	<i>4 (16,0%)</i>	<i>5 (13,9%)</i>
<i>Ожирение и беременности более трёх</i>	<i>5 (20,0%)</i>	<i>3 (8,3%)</i>
<i>ЧМТ и беременности более трёх</i>	<i>–</i>	<i>4 (11,1%)</i>

Полученные данные свидетельствуют о том, что структура клинко-анамнестических факторов при полной форме была более неоднородной и включала травматические, сосудистые, репродуктивные и метаболические компоненты. При формирующейся форме наиболее заметным фактором являлась черепно-мозговая травма.

Гендерное различие этиологических факторов показало, что при полной форме синдрома у мужчин наиболее часто выявлялась черепно-мозговая травма – у 3 из 6 пациентов, что составило 50,0%. Артериальная гипертензия отмечалась у 2 мужчин – 33,3%, ожирение – у одного – 16,7% (рис.1).

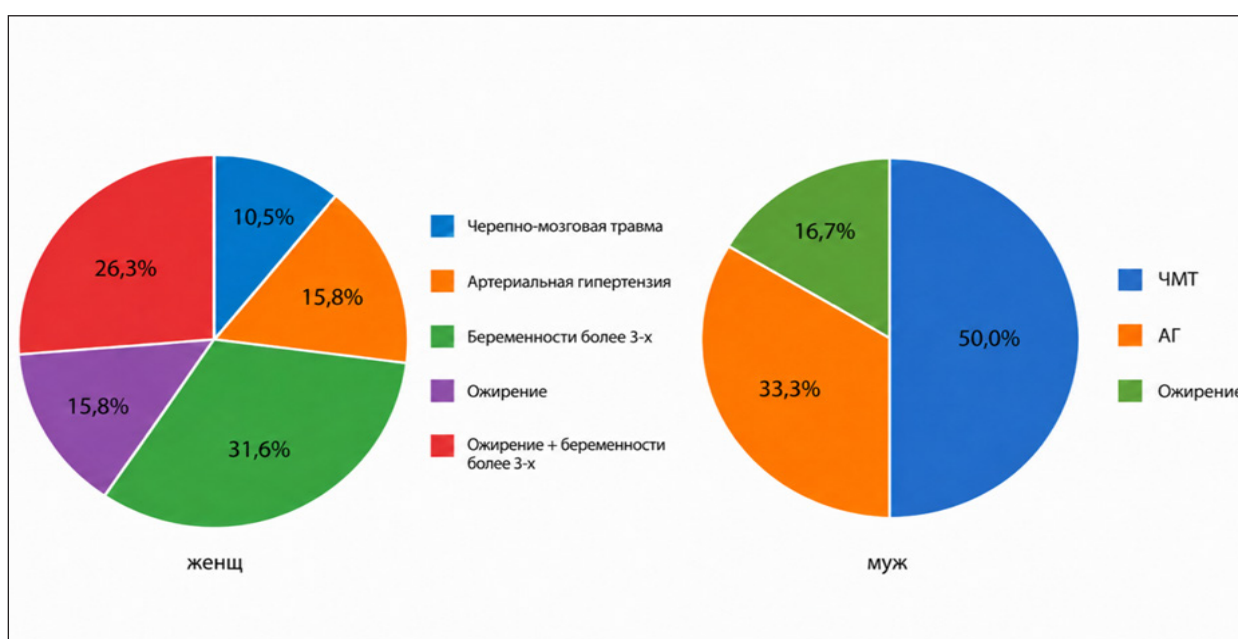


Рис.1. Этиологические факторы полной формы ППТС у мужчин и женщин

У женщин с полной формой преобладали репродуктивные и метаболические факторы. Беременности более трёх раз отмечались у 6 из 19 пациенток - 31,6%, сочетание ожирения с многократными беременностями - у 5 - 26,3%. Черепно-мозговая травма наблюдалась у 10,5% женщин, артериальная гипертензия и ожирение как самостоятельный фактор – по 15,8%.

При формирующейся форме синдрома у мужчин черепно-мозговая травма и артериальная гипертензия

встречались одинаково часто – по 5 из 10 случаев, или по 50,0%. У женщин с формирующейся формой чаще всего выявлялась черепно-мозговая травма – у 8 из 26 пациенток, что составило 30,7%. Ожирение отмечалось у 19,3%, беременности более трёх раз – у 15,4%, сочетание черепно-мозговой травмы с многократными беременностями – также у 15,4%. Сочетание ожирения с многократными беременностями выявлялось у 11,5%, артериальная гипертензия – у 7,7% женщин (рис. 2).

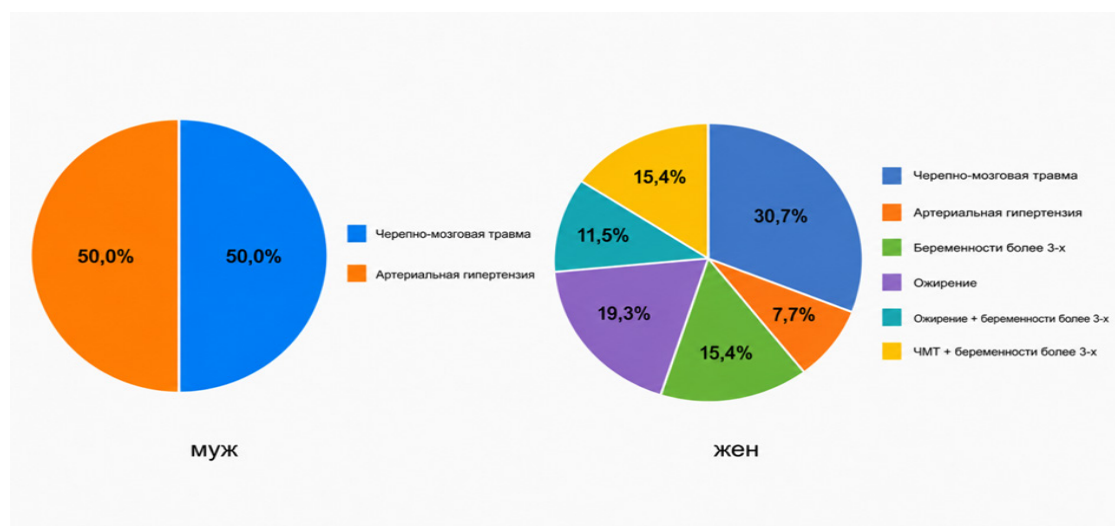


Рис.2. Этиологические факторы формирующейся формы ППТС у мужчин и женщин.

Таким образом, у мужчин при обеих формах ППТС преобладали травматические и сосудистые факторы, тогда как у женщин чаще отмечались многократные беременности, ожирение и их сочетание [1–5]. Средний ИМТ пациентов с ППТС составил $28,18 \pm 0,60$ кг/м² и превышал контрольный показатель – $22,7 \pm 0,5$ кг/м². Наиболее высокий ИМТ

отмечен у женщин с полной формой – $29,54 \pm 1,19$ кг/м². Отклонения ИМТ выявлены у 84,2% женщин с полной и у 65,4% – с формирующейся формой. Ожирение II степени при полной форме встречалось почти в 7 раз чаще – 26,3% против 3,8%. У мужчин при формирующейся форме преобладала избыточная масса тела – 70,0%.

Таблица 2.

Индекс массы тела у пациентов с первичным синдромом пустого турецкого седла

Группа	Общий ИМТ, кг/м ²	Женщины, кг/м ²	Мужчины, кг/м ²
Общая группа ППТС, n=61	$28,18 \pm 0,60^{***}$	$28,2 \pm 0,75^{***}$	$27,9 \pm 1,14^{***}$
Полная форма, n=25	$28,09 \pm 0,98^{***}$	$29,54 \pm 1,19^{***}$	$26,06 \pm 1,20^{**}$
Формирующаяся форма, n=36	$27,64 \pm 0,80^{***}$	$27,29 \pm 0,95^{***}$	$28,56 \pm 1,62^{**}$
Контроль, n=20	$22,7 \pm 0,5$	–	–

Примечание: ** – $p < 0,01$; *** – $p \leq 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты подтверждают многофакторный характер ППТС с участием травматических, сосудисто-гемодинамических, репродуктивных и метаболических факторов [1–6] и позволяют условно выделить травматически-сосудистый вариант у мужчин и репродуктивно-метаболический – у женщин.

Заключение. 1. ППТС имеет многофакторный характер: у мужчин преобладают травматические и сосудистые факторы, у женщин – репродуктивные и метаболические.

2. Средний ИМТ при ППТС был достоверно выше контроля и соответствовал избыточной массе тела.

3. Ожирение II степени у женщин с полной формой встречалось почти в 7 раз чаще, чем при формирующейся.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lundholm M. D., Yogi-Morren D. A comprehensive review of empty sella and empty sella syndrome // *Endocrine Practice*. 2024. Vol. 30, № 5. P. 497–502. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.03.004.
2. Sorrentino F. P., Chiloiro S., Giampietro A., et al. Empty sella syndrome: an update // *Pituitary*. 2025. Vol. 28, № 1. Article 13. DOI: 10.1007/s11102-024-01475-z.
3. Carosi G., Brunetti A., Mangone A., Baldelli R., Tresoldi A., Del Sindaco G., et al. A multicenter cohort study in patients with primary empty sella: hormonal and neuroradiological features over a long follow-up // *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 925378. DOI: 10.3389/fendo.2022.925378.
4. Ekhzaimy A. A., Mujammami M., Tharkar S., Alansary M. A., Al Otaibi D. Clinical presentation, evaluation and case management of primary empty sella syndrome: a retrospective analysis of 10-year single-center patient data // *BMC Endocrine Disorders*. 2020. Vol. 20. Article 142. DOI: 10.1186/s12902-020-00621-5.
5. Rice-Canetto T. E., Carroll P., Reier L., Siddiqi J. Asymptomatic empty sella: a literature review and suggestions for evaluation in clinical practice // *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 12. Article e75965. DOI: 10.7759/cureus.75965.
6. Moreno M. E., Del Carpio-O'Donovan R. Neuroimaging in the diagnosis and treatment of intracranial pressure disorders // *Neurological Sciences*. 2023. Vol. 44, № 3. P. 845–858. DOI: 10.1007/s10072-022-06478-x.
7. Steckel L., Gizewski E. R., Kaser S. Pituitary function in patients with primary and secondary empty sella // *Frontiers in Endocrinology*. 2025. Vol. 16. Article 1632824. DOI: 10.3389/fendo.2025.1632824.
8. Ouma J. Primary empty sella syndrome associated with visual deterioration salvaged by chiasmectomy: report of a case and discussion of the literature // *Surgical Neurology International*. 2020. Vol. 11. Article 48. DOI: 10.25259/SNI_309_2019.
9. Shagzatova B. Kh., Artikova D. M. Clinical and laboratory changes in the hypophyseal-gonadal system in women with primary “empty” sella turcica syndrome // *The Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2025. Vol. 1, № 26 (09). P. 150–155.
10. Artikova D. M. Birlamchi “bo’sh” turk egari sindromining morfologik progressiyalanishida molekulyar-genetik prediktorlar // *Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии*. 2026. T. 20, № 15. С. 41–49.
11. Shagzatova B. Kh., Artikova D. M. Changes in hormonal status in men with empty sella syndrome // *Central Asian Journal of Medicine*. 2026. № 5. P. 110–116.

PE3IOME
BIRLAMCHI BO'SH TURK EGARI
SINDROMINING KLINIK-METABOLIK
XUSUSIYATLARI

**Artikova Dilfuza Maxamatovna,
 Shagazatova Barno Xabibullayevna**

Toshkent davlat tibbiyot universiteti.
 artikova73@mail.ru

Tadqiqotda birlamchi bo'sh turk egari sindromining jins va morfologik shaklga bog'liq klinik-anamnestik hamda metabolik xususiyatlari baholandi. 61 nafar bemor tekshirildi: 25 nafarida to'liq, 36 nafarida shakllanayotgan shakl aniqlangan; 45 nafari ayol, 16 nafari erkak edi. Bosh miya jarohati, arterial gipertenziya, semizlik, ko'p martalik homiladorlik va ularning birikmalari tahlil qilindi. To'liq shaklda ko'p martalik homiladorliklar 24,0%, bosh miya jarohati va arterial gipertenziya 20,0% dan, semizlik bilan ko'p martalik homiladorlik birikmasi 20,0% ni tashkil etdi. Shakllanayotgan shaklda bosh miya jarohati ustun bo'ldi – 36,1%. Erkaklarda travmatik va tomir, ayollarda esa reproduktiv va metabolik omillar ko'proq uchradi. O'rtacha tana vazni indeksi $28,18 \pm 0,60 \text{ kg/m}^2$ bo'lib, nazorat guruhidan yuqori edi. To'liq shaklli ayollarda II darajali semizlik ko'proq qayd etildi: 26,3% va 3,8%. Natijalar sindromning ko'p omilli xususiyatini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: birlamchi bo'sh turk egari sindromi, tana vazni indeksi, semizlik, bosh miya jarohati, arterial gipertenziya.

SUMMARY
CLINICAL AND METABOLIC FEATURES
OF THE PRIMARY EMPTY SELLA
SYNDROME

**Artikova Dilfuza Maxamatovna,
 Shagazatova Barno Xabibullayevna**

Tashkent State Medical University
 artikova73@mail.ru

The clinical and metabolic features of primary empty sella syndrome were assessed according to sex and morphological form. The study included 61 patients: 25 with the complete form and 36 with the developing form, including 45 women and 16 men. Traumatic brain injury, arterial hypertension, obesity, multiple pregnancies, and their combinations were analyzed. In the complete form, the most frequent factors were multiple pregnancies (24.0%), traumatic brain injury and arterial hypertension (20.0% each), and obesity combined with multiple pregnancies (20.0%). Traumatic brain injury predominated in the developing form (36.1%). Traumatic and vascular factors were more common in men, whereas reproductive and metabolic factors prevailed in women. Mean body mass index was higher than in controls: 28.18 ± 0.60 versus $22.7 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$. Grade II obesity was more frequent in women with the complete form than in those with the developing form (26.3% vs 3.8%). These findings support the multifactorial nature of primary empty sella syndrome.

Keywords: primary empty sella syndrome, body mass index, obesity, traumatic brain injury, arterial hypertension.

УДК 616.31:616.33/.36

GASTROENTEROLOGIK KASALLIKLAR VA BILIAR BUZILISHLAR FONIDA BEMORLARNING STOMATOLOGIK STATUSINI QIYOSIY BAHOLASH

Akhtamova Irodakhon Akbarovna., ORCID
Rajabov Otabek Asrorovich., ORCID

Buxoro davlat tibbiyot instituti.
i.axtamova@afu.uz

Kirish. Stomatologik status bemorning og'iz bo'shlig'i, tish qattiq to'qimalari, parodont, og'iz suyuqligi va funktsional stomatologik holatini aks ettiruvchi muhim klinik ko'rsatkich hisoblanadi. An'anaviy yondashuvda stomatologik status ko'pincha karioz tishlar soni, plomba va olib tashlangan tishlar, parodont holati, gigiyena darajasi hamda nokarioz nuqsonlar orqali baholanadi. Biroq so'nggi yillarda tish va og'iz bo'shlig'i kasalliklarini faqat mahalliy omillar bilan tushuntirish yetarli emasligi tobora aniq bo'lib bormoqda. Tish qattiq to'qimalarining barqarorligi ovqat hazm qilish tizimi, mineral almashinuv, so'lakning biokimyoviy tarkibi, umumiy somatik holat va metabolik jarayonlar bilan chambarchas bog'liq [3; 4].

Gastroenterologik kasalliklar stomatologik statusga bir necha yo'l orqali ta'sir ko'rsatishi mumkin. Surunkali gastrit, gastroduodenit, gastroezofageal reflyuks, ichak yallig'lanish kasalliklari, pankreatik yetishmovchilik va malabsorbsiya holatlari og'iz bo'shlig'i muhitini o'zgartiradi. Reflyuksda emal kislotali tarkib bilan takroran aloqa qiladi, dispeptik buzilishlarda ovqatlanish tartibi va og'iz bo'shlig'i pH darajasi izdan chiqadi, ichak patologiyasida esa mineral moddalar va vitaminlarn-

ing so'rilishi pasayishi mumkin. Bu omillar emalning tabiiy remineralizatsiyasini susaytirib, dentin sezgirligini oshiradi va tish qattiq to'qimalari zararlanishiga sharoit yaratadi [1; 2].

Biliar buzilishlar ushbu jarayonda alohida ahamiyatga ega. O't pufagi motorikasi, o't yo'llari faoliyati va Oddi sfinkteri koordinatsiyasi buzilganda o't ajralishi nomuvofiq kechadi. O't yog'lar hazmi va yog'da eruvchi vitaminlar, ayniqsa D vitamini o'zlashtirilishida muhim rol o'ynaydi. D vitamini esa kalsiy-fosfor almashinuvining asosiy regulyatorlaridan biri bo'lib, emal va dentinning mineral barqarorligini saqlashda bilvosita ahamiyatga ega. Shu sababli biliar disfunktsiya tish qattiq to'qimalariga to'g'ridan-to'g'ri emas, balki ovqat hazm qilish, vitaminlar o'zlashtirilishi, mineral almashinuv va og'iz suyuqligi xususiyatlari orqali ta'sir ko'rsatishi mumkin [5; 6].

Biliar patologiyaning yana bir muhim jihatini o't suyuqligining quyqalashishi bilan bog'liq. Bu holatda o't tarkibi bir jinsli bo'lmay qoladi, unda mikrozarra-lar, xolesterin kristallari va quyqasimon cho'kmalar paydo bo'lishi mumkin. O't suyuqligining bunday o'zgarishi o't kislotalari almashinuvi, lipidlar hazmi, ichak

mikrobiotasi va enterogepatik aylanish bilan bog'liq. Mazkur jarayonlar emalni bevosita yemirmaydi, ammo mineral almashinuv va og'iz suyuqligining himoya salohiyatiga noqulay somatik fon yaratishi mumkin [5].

Stomatologik statusni qiyosiy baholash aynan shu murakkab bog'liqlikni aniqlash uchun zarur. Gastroenterologik kasalliklarga ega bemorlar, biliar buzilishlari bo'lgan bemorlar va nazorat guruhini solishtirish orqali qaysi stomatologik belgilar tizimli patologiya bilan ko'proq bog'liqligini aniqlash mumkin. Bunda karioz zararlanishlar, emal eroziyasi, klinshaklli nuqsonlar, tish yeyilishi, giperesteziya, og'iz qurishi, og'izda achchiq ta'm, so'lak pH darajasi va bufer sig'imi kabi ko'rsatkichlar alohida ahamiyat kasb etadi.

Klinik ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, surunkali ichak yallig'lanish kasalliklari bo'lgan bemorlarda tish qattiq to'qimalari zararlanishlari nazorat guruhiga nisbatan ko'proq uchraydi. Xususan, Kron kasalligi va yarali kolit bilan og'rigan bemorlarda emal eroziyasi, klinshaklli nuqsonlar va tish yeyilishi yuqoriroq ko'rsatkichlarda aniqlangan. Bu esa gastroenterologik kasalliklar fonida tish qattiq to'qimalari rezistentligi pasayishi mumkinligini ko'rsatadi [1].

Gastroenterologik va biliar buzilishlarga ega bemorlarning stomatologik statusini baholashda og'iz suyuqligi alohida diagnostik ahamiyatga ega. So'lak kislotalarni neytrallaydi, tish yuzasini yuvadi, emalga kalsiy va fosfat ionlarini yetkazadi, gidroksiapatit kristallarining tiklanishiga yordam beradi. Agar so'lak pH darajasi pasaysa yoki bufer sig'imi kamaysa, emal kislotali ta'sirga nisbatan zaiflashadi. Agar kalsiy va fosfatlar yetarli bo'lmasa, remineralizatsiya to'liq kechmaydi. Natijada emalda oqish dog'lar, xiralashish, eroziya

va sezgirlik paydo bo'lishi mumkin [3; 4].

Mavzuning dolzarbligi shundan iboratki, amaliy stomatologiyada gastroenterologik va biliar omillar ko'pincha yetarlicha baholanmaydi. Tishdagi nuqson ko'riladi, plomba yoki mahalliy davolash amalga oshiriladi, lekin ushbu nuqsonni qo'llab-quvvatlayotgan reflyuks, og'iz qurishi, achchiq ta'm, o't ajralishi buzilishi, mineral almashinuvdagi siljishlar yoki ovqatlanish tartibi chuqur tahlil qilinmaydi. Bunday yondashuv esa kasallikning qaytalanishi yoki yangi zararlanishlar paydo bo'lish xavfini kamaytirmaydi.

Tadqiqotning maqsadi gastroenterologik kasalliklar va biliar buzilishlar fonida bemorlarning stomatologik statusini qiyosiy baholash, tish qattiq to'qimalari zararlanishlari, og'iz suyuqligi ko'rsatkichlari, karioz va nokarioz nuqsonlar hamda somatik anamnez o'rtasidagi bog'liqlikni ilmiy jihatdan asoslashdan iborat [2; 6].

Ushbu yondashuv stomatologiya va gastroenterologiya amaliyotida muhim ahamiyatga ega. Chunki qiyosiy baholash orqali bemorlarni stomatologik xavf darajasiga ko'ra ajratish, emal demineralizatsiyasini erta aniqlash, profilaktik va remineralizatsion choralarni individual tanlash, shuningdek gastroenterolog bilan hamkorlikda kompleks kuzatuvni tashkil etish mumkin.

Gastroenterologik kasalliklar mavjud bo'lgan bemorlarda emal ko'proq kislota ta'siriga uchraydi. Ayniqsa gastroezofageal reflyuks, surunkali gastrit, gastroduodenit va ichak yallig'lanish kasalliklari sharoitida og'iz bo'shlig'ining kislota-ishqor muvozanati o'zgarishi mumkin. So'lakning himoya xususiyati pasayganda emal yuzasida oqish dog'lar, xiralashish, eroziya va sezgirlik paydo bo'ladi.

Biliar buzilishlar bo'lgan bemorlar-

da esa asosiy xavf o't ajralishining buzilishi, yog'lar hazmining qiyinlashishi va yog'da eruvchi vitaminlar, ayniqsa D vitamini o'zlashtirilishining pasayishi bilan bog'liq. Bundan tashqari, biliar

buzilishlarda og'izda achchiq ta'm, jig'ildon qaynashi, kekirish, ko'ngil aynishi va dispeptik belgilar kuzatiladi. Bu belgilar stomatologik tekshiruv vaqtida albatta so'ralishi kerak.

1-jadval.

Bemor guruhleri bo'yicha asosiy stomatologik belgilar

<i>Bemor guruhi</i>	<i>Ko'proq uchraydigan belgilar</i>	<i>Qisqa izoh</i>
<i>Gastroenterologik kasalliklar bo'lgan bemorlar</i>	<i>Emal eroziyasi, karioz zararlanish, tish sezgirligi</i>	<i>Reflyuks va og'iz muhiti kislotaliligi bilan bog'liq</i>
<i>Biliar buzilishlar bo'lgan bemorlar</i>	<i>Achchiq ta'm, giperesteziya, nokarioz nuqsonlar</i>	<i>O't ajralishi va mineral almashinuv buzilishi bilan bog'liq</i>
<i>Nazorat guruhi</i>	<i>Belgilar nisbatan kamroq</i>	<i>Asosan mahalliy gigiyenik omillar ta'sir qiladi</i>

Jadval uchta guruh o'rtasidagi asosiy farqni sodda ko'rsatadi. Gastroenterologik kasalliklarda emalga kislota ta'siri kuchliroq bo'lgani uchun eroziya va sezgirlik ko'proq kuzatiladi. Biliar buzilishlarda esa o't ajralishi, yog'lar hazmi va mineral almashinuv bilan bog'liq muammolar ustun bo'ladi. Nazorat guruhida bunday tizimli omillar kamroq bo'lgani sababli stomatologik zararlanishlar nisbatan pastroq bo'lishi kutiladi.

Surunkali ichak kasalliklari bo'yicha klinik ma'lumotlar bu fikrni tasdiqlaydi.

Kron kasalligi bo'lgan bemorlarda emal eroziyasi 21,3%, yarali kolitda 20,6%, nazorat guruhida esa 10,4% holatda aniqlangan [1].

Biliar buzilishlari bo'lgan bemorlarda stomatologik statusni baholashda faqat tish ko'rigi bilan cheklanmaslik kerak. Bemorning og'izda achchiq ta'm sezishi, yog'li ovqatdan keyin noqulaylik bo'lishi, o'ng qovurg'a ostida og'irlik, jig'ildon qaynashi va dispeptik belgilar haqida ma'lumot yig'ish zarur.

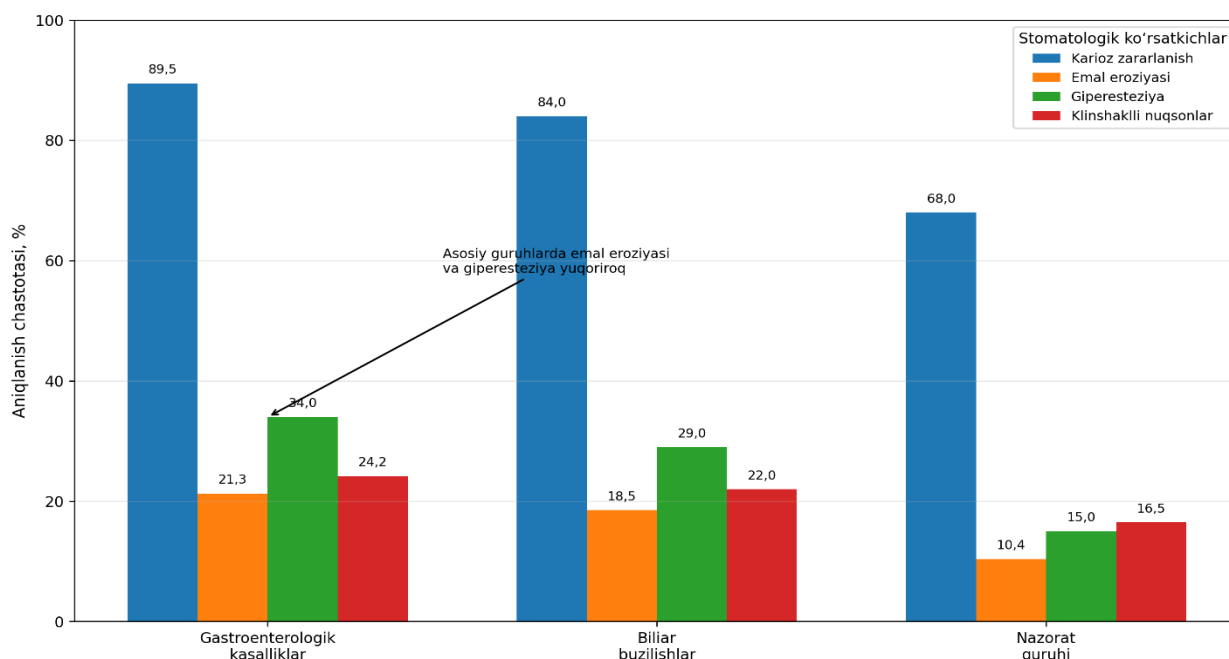
2-jadval.

Stomatologik baholashda tekshiriladigan oddiy ko'rsatkichlar

<i>Ko'rsatkich</i>	<i>Nima uchun kerak?</i>
<i>Emal eroziyasi</i>	<i>Kislota ta'siri bor-yo'qligini ko'rsatadi</i>
<i>Tish sezgirligi</i>	<i>Emal yupqalashishi yoki dentin ochilishini bildiradi</i>
<i>Karioz zararlanish</i>	<i>Emal himoyasi va og'iz muhiti buzilganini ko'rsatadi</i>
<i>Og'iz suyuqligi pH darajasi</i>	<i>Og'iz muhitining kislotali yoki me'yoriyligini baholaydi</i>
<i>Og'izda achchiq ta'm</i>	<i>Biliar yoki reflyuks belgisi bo'lishi mumkin</i>

Bu jadval amaliy tekshiruvda ishlatish mumkin bo'lgan eng oddiy va foydali ko'rsatkichlarni jamlaydi. Emal eroziyasi va tish sezgirligi tish qattiq to'qimalari zaiflashganini ko'rsatadi. Og'iz suyuqligi

pH darajasi emal uchun xavfli kislota muhitini aniqlashga yordam beradi. Og'izda achchiq ta'm esa biliar buzilish yoki refluks belgisi bo'lishi mumkin.



1-rasm. Gastroenterologik va biliar buzilishlar fonida stomatologik status ko'rsatkichlari, %

Diagrammada gastroenterologik kasalliklar va biliar buzilishlar bo'lgan bemorlarda stomatologik ko'rsatkichlar nazorat guruhiga nisbatan yuqoriroq ekani ko'rinadi. Gastroenterologik kasalliklar guruhida karioz zararlanish, emal eroziyasi va giperesteziya ancha faol namoyon bo'ladi. Biliar buzilishlar guruhida ham emal sezgirligi va nokarioz nuqsonlar nazorat guruhiga qaraganda yuqoriroq.

Qiyosiy baholashda eng muhim vazifa har bir guruhda stomatologik zararlanishning qaysi turi ustunligini aniqlashdir. Gastroenterologik kasalliklarda kislota ta'siriga bog'liq emal eroziyasi va karioz jarayon ko'proq ahamiyatga ega bo'ladi. Biliar buzilishlarda esa og'izda achchiq ta'm, dispepsiya, mineral almashinuvdagi siljishlar va tish sezgirligi muhimroq ko'rsatkich sifatida baholanadi.

Bunday yondashuv stomatologik davolashni aniqroq rejalashtirishga yordam beradi. Agar bemorda emal eroziyasi refluks bilan bog'liq bo'lsa, faqat tishni davolash yetarli emas, kislota yuklamasini kamaytirish va gastroenterologik holatni nazorat qilish kerak.

Amaliy nuqtayi nazardan, gastroenterologik kasalliklar va biliar buzilishlari bo'lgan bemorlar stomatologik xavf guruhi sifatida qaralishi kerak. Ularga muntazam stomatologik ko'rik, emalni remineralizatsiya qilish, og'iz suyuqligi pH darajasini nazorat qilish, gigiyena ko'nikmalarini yaxshilash va zarur hollarda gastroenterolog bilan hamkorlikda kuzatuv tavsiya etiladi.

Muhokama. Gastroenterologik kasalliklar va biliar buzilishlar fonida bemorlarning stomatologik statusini qiyosiy

baholash shuni ko'rsatadiki, tish qattiq to'qimalari zararlanishi faqat mahalliy gigiyena, tish karashi yoki ovqat tarkibidagi uglevodlar bilan izohlanmaydi. Emal va dentinning holati og'iz suyuqligi, kislota-ishqor muvozanati, kalsiy-fosfor almashinuvi, ovqat hazm qilish sifati va o't ajralishining fiziologik tartibi bilan chambarchas bog'liq.

Gastroenterologik kasalliklar guruhida emal eroziyasi, karioz zararlanish va tish sezgirligining yuqoriroq bo'lishi refluks, dispepsiya, og'iz bo'shlig'i pH darajasining pasayishi va so'lak himoya xususiyatlarining susayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [1; 3].

Biliar buzilishlar fonida stomatologik statusning o'zgarishi ko'proq bilvosita mexanizmlar orqali shakllanadi. O't pufagi motorikasi va o't yo'llari faoliyati buzilganda yog'lar hazmi, o't kislotalari almashinuvi, D vitamini o'zlashtirilishi va kalsiy-fosfor muvozanati izdan chiqishi mumkin. Bunday holat emal va dentinning mineral barqarorligini pasaytiradi.

Qiyosiy baholashda nazorat guruhi bilan asosiy guruhlar o'rtasidagi farqlar alohida ahamiyatga ega. Kron kasalligi va yarali kolit bilan og'rikan bemorlarda emal eroziyasi nazorat guruhiga nisbatan deyarli ikki baravar yuqori bo'lishi bu bog'liqlikni klinik jihatdan asoslaydi [1].

Og'iz suyuqligi bu jarayonda markaziy diagnostik ko'rsatkich hisoblanadi. So'lakning pH darajasi, bufer sig'imi, kalsiy va fosfatlar bilan to'yinganligi emalning kislota ta'siriga chidamliligini belgilaydi [3; 4].

Keksa yoshdagi bemorlar bo'yicha tahlil qilingan materiallar ham muhim ilmiy ahamiyatga ega. Ularda oshqozon-ichak kasalliklari, o't-tosh kasalligi, gastroezofageal refluks, og'iz qurishi, achchiq

ta'm, qabziyat, lipid almashinuvi buzilishi va boshqa somatik omillar birgalikda uchrashi mumkin.

Amaliy jihatdan qiyosiy baholash uchta vazifani bajaradi. Birinchidan, u gastroenterologik va biliar patologiyaga ega bemorlarni yuqori stomatologik xavf guruhiga ajratish imkonini beradi. Ikkinchidan, emal eroziyasi, giperesteziya, karioz faollik va nokarioz nuqsonlarning qaysi guruhda ko'proq uchrashini aniqlaydi. Uchinchidan, davolash va profilaktikani patogenetik omillarni kamaytirishga yo'naltiradi.

Xulosa. Gastroenterologik kasalliklar va biliar buzilishlar fonida bemorlarning stomatologik statusi nazorat guruhiga nisbatan ko'proq o'zgarishlarga ega bo'lishi mumkin. Bunday bemorlarda emal eroziyasi, giperesteziya, karioz zararlanish, klinshaklli nuqsonlar, tish yeyilishi va og'iz suyuqligi ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar ko'proq ahamiyat kasb etadi.

Gastroenterologik kasalliklar stomatologik statusga refluks, kislota ta'siri, dispepsiya, malabsorbsiya, ichak mikrobiotasi buzilishi va og'iz suyuqligi himoya xususiyatlarining pasayishi orqali ta'sir ko'rsatadi. Biliar buzilishlar esa o't ajralishi, yog'lar hazmi, D vitamini o'zlashtirilishi, kalsiy-fosfor almashinuvi va metabolik fon orqali emal hamda dentin barqarorligini susaytirishi mumkin.

Gastroenterologik va biliar patologiyaga ega bemorlar tish qattiq to'qimalari zararlanishi bo'yicha yuqori xavf guruhiga kiritilishi lozim. Ular uchun muntazam stomatologik ko'rik, remineralizatsion profilaktika, kislota yuklamasini kamaytirish, ovqatlanish tartibini me'yorlashtirish, og'iz gigiyenasini yaxshilash va gastroenterologik kuzatuv muhim hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Tytyuk S. Yu., Iordanishvili A. K. Characteristics of hard dental tissues in chronic inflammatory bowel diseases in adults // Crimean Therapeutic Journal. – 2019. – No. 1. – P. 67–71.
2. Reyzvikh O. E., Schneider S. A., Non-eva N. O. The interrelation between the frequency of dental diseases and the level of somatic health in children: literature review // Innovations in Dentistry. – 2014. – No. 3. – P. 125–133.
3. Tsimbalistov A. V., Robakidze N. S. Pathophysiological aspects of combined pathology of the oral cavity and gastrointestinal tract // Dentistry for Everyone. – 2005. – No. 1. – P. 28–34.
4. Moroz B. T., Petrova N. P. Composition and properties of oral fluid in normal conditions and in major dental diseases. – Saint Petersburg: SPbMAPO, 2008. – P. 1–60.
5. Ledyankina M. A., Pachkunova M. V., Yaltseva N. V. Dysfunction of the biliary tract with biliary sludge as an initial stage of cholelithiasis // Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2024. – Vol. 29, No. 4. – P. 48–55.
6. Bakulin I. G., Avalueva E. B., Serkova M. Yu., et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy // Therapeutic Archive. – 2021. – No. 2. – P. 179–186.
7. Belousova E. A., Zlatkina A. R. Abdominal pain in functional gastrointestinal disorders: basic mechanisms and ways of correction // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2002. – No. 1. – P. 13–18.
8. Ilchenko A. A. Dysfunctional disorders of the biliary tract // Consilium Medicum. – 2002. – No. 1. – P. 20–23.
9. Kalinin A. V. Functional disorders of the biliary tract and their treatment // Clinical Perspectives of Gastroenterology and Hepatology. – 2002. – No. 3. – P. 25–34.
10. Yakovenko E. P., Grigoryev P. Ya. Chronic diseases of extrahepatic bile ducts: diagnosis and treatment. – Moscow: Medpraktika, 2000. – P. 1–64.
11. Agafonova N. A., Yakovenko E. P., Yakovenko A. V., Ivanov A. N. Biliary sludge: possibilities of conservative therapy // Medical Practice. – 2016. – No. 3. – P. 14–20.
12. Vakhrushev Ya. M., Khokhlacheva N. A. Cholelithiasis: epidemiology, risk factors, clinical course, prevention // Archive of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 6, No. 3. – P. 30–35.
13. Ilchenko A. A. Bile acids in normal conditions and pathology // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2010. – No. 4. – P. 3–13.
14. Ilchenko A. A., Mechetina T. A. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome: etiology, pathogenesis, clinical manifestations // Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2009. – No. 5. – P. 99–108.
15. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O. H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management // Annals of Medicine. – 2010. – Vol. 42, No. 2. – P. 97–114.

РЕЗЮМЕ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ
НА ФОНЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ И БИЛИАРНЫХ НАРУШЕНИЙ**

**Ахтамова Иродахон Акбаровна.,
Раджабов Отабек Асрорович**

*Бухарский государственный медицинский
институт.
i.axtamova@afu.uz*

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы сравнительной оценки стоматологического статуса пациентов на фоне гастроэнтерологических заболеваний и билиарных нарушений. Заболевания желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальный рефлюкс, воспалительные заболевания кишечника, а также дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей способны оказывать опосредованное влияние на состояние твёрдых тканей зубов, ротовой жидкости и тканей пародонта. У таких пациентов чаще выявляются эрозии эмали, деминерализация, повышение интенсивности кариеса, клиновидные дефекты, патологическая стираемость зубов и гиперестезия. При сравнительной оценке стоматологического статуса недостаточно ограничиваться только клиническим осмотром зубов; необходимо учитывать уровень pH ротовой жидкости, её буферную ёмкость, состояние кальциево-фосфорного обмена, наличие признаков гастроэзофагеального рефлюкса, диспепсических жалоб и особенностей билиарного анамнеза. Сравнительный подход позволяет установить, что поражение твёрдых тканей зубов обусловлено не только местными факторами, но и сложными патогенетическими механизмами, связанными с нарушениями пищеварения, желчеотделения, защитных свойств ротовой жидкости и минерального обмена.

Ключевые слова: гастроэнтерологические заболевания, билиарные нарушения, стоматологический статус, сравнительная оценка, эмаль, дентин, ротовая жидкость, pH ротовой жидкости, буферная ёмкость, кальциево-фосфорный обмен, деминерализация эмали, эрозия зубов, гиперестезия зубов, гастроэзофагеальный рефлюкс, билиарная дисфункция.

SUMMARY

**COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE
DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH
GASTROINTESTINAL DISEASES AND
BILIARY DISORDERS**

**Akhtamova Irodakhon Akbarovna.,
Rajabov Otabek Asrorovich**

*Bukhara State Medical Institute
i.axtamova@afu.uz*

Abstract. This article presents a comparative assessment of the dental status of patients with gastrointestinal diseases and biliary disorders. Gastrointestinal diseases, gastroesophageal reflux, inflammatory bowel diseases, as well as gallbladder and biliary tract dysfunction may indirectly affect the condition of hard dental tissues, oral fluid, and periodontal tissues. Patients with these disorders are more likely to develop enamel erosion, demineralization, increased caries activity, wedge-shaped defects, pathological tooth wear, and dentin hypersensitivity. A comparative evaluation of dental status should not be limited to a clinical examination of the teeth alone; it should also include the assessment of oral fluid pH, buffering capacity, calcium-phosphorus metabolism, signs of gastroesophageal reflux, dyspeptic symptoms, and biliary history. This comparative approach demonstrates that damage to hard dental tissues is associated not only with local factors but also with complex pathogenetic mechanisms involving impaired digestion, altered bile secretion, reduced protective properties of oral fluid, and disturbances in mineral metabolism.

Keywords: gastrointestinal diseases, biliary disorders, dental status, comparative assessment, enamel, dentin, oral fluid, salivary pH, buffering capacity, calcium-phosphorus metabolism, enamel demineralization, dental erosion, dentin hypersensitivity, gastroesophageal reflux, biliary dysfunction.

УДК 579.66:582.28

**ВЛИЯНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД И РЕЖИМОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ
НА УРЕАЗОИНГИБИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ
ASPERGILLUS SYDOWII STRAIN AV5L и *PENICILLIUM VERRUCOSUM* AV6L**

**Вахабова Нилуфар Абдухалиловна - [ORCID](#),
Рузиева Дилором Муталибовна - [ORCID](#),
Расулова Гульчехра Аббаровна - [ORCID](#),
Кучкарова Азиза Икром кизи - [ORCID](#)**

*Институт микробиологии Академии наук Республики Узбекистан
nilufarvakhobova@gmail.com*

Ключевые слова: *эндофитные грибы, вторичные метаболиты, режимы культивирования, картофельно-декстрозная среда, OSMAC-подход, биоактивные соединения.*

В работе исследовано влияние состава питательных сред и условий культивирования на рост биомассы и синтез активных метаболитов с уреазиноингибирующей активностью эндофитными грибами *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенных из *Aloe vera*. Культивирование осуществляли в статических и динамических условиях на различных питательных средах. Установлено, что динамический режим культивирования способствует значительному увеличению выхода экстрактивных веществ и уровня ингибирования уреазы по сравнению со статическими условиями. Максимальная биосинтетическая активность обоих штаммов наблюдалась на картофельно-декстрозной среде, где уровень ингибирования уреазы достигал 88,0–88,1%. Полученные результаты подтверждают ключевую роль условий культивирования в регуляции вторичного метаболизма эндо-

фитных грибов и соответствуют концепции «один штамм – множество соединений» (OSMAC). Установлено, что изучаемые штаммы являются перспективными продуцентами вторичных метаболитов с уреазиноингибирующей активностью и могут служить источником новых природных ингибиторов уреазы.

Введение. Культивирование является одним из важнейших этапов биотехнологического получения вторичных метаболитов, так как состав питательной среды и условия выращивания существенно влияют на их биосинтез. Уреаза представляет собой никельсодержащий фермент, катализирующий гидролиз мочевины с образованием аммиака и диоксида углерода. Повышенная активность уреазы играет важную роль в патогенезе ряда заболеваний, включая инфекции, вызванные *Helicobacter pylori*, мочекаменную болезнь и нарушения азотно-

го обмена в почвах [1-2]. В частности, *H. pylori* обеспечивает нейтрализацию кислой среды желудка, что способствует колонизации слизистой оболочки и развитию гастрита и язвенной болезни [3]. В связи с этим ингибиторы уреазы рассматриваются как перспективные агенты для медицинских и агробиотехнологических применений [4]. В последние годы значительное внимание уделяется природным источникам ингибиторов ферментов, среди которых особый интерес представляют эндофитные микроорганизмы [5].

Эндофитные грибы – это микроорганизмы, колонизирующие внутренние ткани растений без проявления патогенности и обладающие высокой метаболической активностью. Они способны синтезировать широкий спектр вторичных метаболитов, включая алкалоиды, терпеноиды, поликетиды, фенольные соединения и стероиды, обладающие разнообразной биологической активностью [6-7]. Исследования показывают, что эндофитные грибы являются перспективным источником новых фармакологически активных соединений благодаря их химическому разнообразию и способности продуцировать уникальные молекулярные структуры [8].

Особое значение имеет тот факт, что уровень и спектр синтезируемых вторичных метаболитов у эндофитов существенно зависят от условий культивирования. Изменение состава питательной среды, источников углерода и азота, а также параметров ферментации (температура, pH, аэрация, продолжительность культивирования) может приводить к активации «молчащих» генетических кластеров и, как следствие, к синтезу новых биологически

активных соединений, что лежит в основе концепции OSMAC [9-10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении эндофитов, вопросы направленного управления их метаболизмом с целью повышения уреазоингибирующей активности остаются недостаточно изученными. Особенно это касается эндофитных грибов, выделенных из лекарственных растений, таких как *Aloe vera*, обладающих высоким потенциалом синтеза биологически активных соединений.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки влияния различных питательных сред и режимов культивирования на уреазоингибирующую активность вторичных метаболитов эндофитных грибов *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенных из *Aloe vera*, с выявлением оптимальных условий, обеспечивающих максимальную биосинтетическую активность.

Материалы и методы. Объект исследования: эндофитные грибы *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенные из листьев *Aloe vera*. Предметом исследования является уреазоингибирующая активность вторичных метаболитов, продуцируемых отобранными эндофитными грибами как потенциальных природных ингибиторов уреазы.

Культивирование эндофитов. Эндофитные грибы инокулировали в жидкие питательные среды, содержащие по 250 мл соответствующей среды, в колбах Эрленмейера объемом 500 мл. Культивирование проводили с использованием различных питательных сред. Объем посевного материала составлял 5% от объема среды

при титре инокулюма около 10^8 КОЕ/мл. Культивирование осуществляли в двух режимах: динамическом и статическом. Культивирование в динамических условиях проводили в конических колбах объемом 0,5 л, содержащие по 0,25 л среды. Инкубацию проводили на орбитальном шейкере при скорости вращения 175 об/мин в течение 7 дней при температуре 28°C. Статическое культивирование выполняли при тех же условиях и продолжительности инкубации, но без перемешивания. По окончании культивирования биомассу отделяли от культуральной жидкости центрифугированием при 3500 об/мин в течении 15 минут.

В работе использовали следующие питательные среды: **1. Сусло-дрожжевая среда** (г/л): сусло (12%)-80 мл, дрожжевой экстракт-2 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 5,0 - 6,0. **2. Соево-декстрозная среда** (г/л): соевая мука - 10 г, декстроза - 10 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 6,0 - 6,5. **3. Картофельно - декстрозная среда** (г/л): картофель -200 г, декстроза -20 г, вода дистиллированная - до 1л, pH 6,0 - 6,5. **4. Мясо-пептонная среда** (г/л) : пептон - 5 г, мясной экстракт - 5 г, NaCl - 5 г, дистиллированная вода - до 1000 мл, pH 6,5-7,3. **5.Среда Чапека-Докса** (мг/л): NaNO_3 - 2000 мг, MgSO_4 - 500 мг, KCl - 500 мг, FeSO_4 - 10 мг, KH_2PO_4 - 1000 мг, сахара - 20000 мг, pH 6 - 6,5. дистиллированная вода - до 1000 мл.

Получение экстрактов вторичных метаболитов из биомассы эндофитных грибов.

Вторичные метаболиты выделяли из биомассы эндофитных грибов по методике Nazalin и соавт. [11]. Для этого 5 г влажной биомассы подвергали измельчению в жидком азоте до

получения однородной биомассы. Полученный материал перенесли в колбу, содержащую 25 мл этилацетата и экстрагировали на орбитальной качалке в течении 48 часов, экстракцию проводили дважды с использованием свежей порции растворителя. Объединенные экстракты фильтровали через бумажный фильтр Whatman № 1, после чего растворитель удаляли на роторном испарителе до полного высушивания. Сухой остаток растворяли в 1 мл этилацетата, который хранили при температуре 4°C в качестве маточного раствора для проведения дальнейших экспериментов.

Определение ингибирования уреазы. Активность ингибирования уреазы в этилацетатном экстракте оценивали измеряя содержание образующегося аммиака эндофенольным методом (Weatherburn, 1967) [12]. Для этого 0,2 мл раствора уреазы (Jeak been)) 0,5 мл буфера (100 мМ мочевины, 0,01 М K_2HPO_4 , 1 мМ ЭДТА и 0,01 М LiCl, pH 8,2) и 0,1 мл исследуемого экстракта инкубировали на водяной бане при 38°C в течении 30 минут. Реакцию прерывали добавлением 0,6 мл 4% серной кислоты (H_2SO_4) после 30 минутной инкубации. Для проверки эффективности адсорбционной иммобилизации ферментативную активность (ингибирование) определяли щелочным фенол-гипохлоритным методом Бертло. Принцип метода заключается в том, что выделяющийся аммиак (NH_3), взаимодействует с гипохлоритом (OCl^-), образуя монохлорамин, который далее реагирует с фенолом с образованием индофенолов синего цвета; интенсивность цвета измеряли спектрофотометрически при длине волны 620 нм.

Количество образовавшегося амми-

ака определяли добавлением к пробе) 0,6 мл раствора А (содержащего 5000 мг фенола и 25 мг нитропруссид натрия) и 0,6 мл раствора В (содержащего 2,5 гидроксида натрия и 4,2 мл гипохлорита натрия, растворенного в 50 мл дистиллированной воды) инкубировали при 37°C в течении минут, после чего измеряли оптическую плотность при 620 нм относительно контроля. Все измерения выполняли в трех повторностях, конечный объем реакционной смеси составлял 1мл. Процент ингибирования рассчитывали по формуле: $I (\%) = (100 - (\text{ОП образца} / \text{ОП контроля}) \times 100)$, где $I (\%)$ - ингибирование фермента, ОП- оптическая плотность тестируемого образца в присутствии фермента, ОП (контроль) - поглощающая способность растворителя в присутствии фермента.

Результаты и обсуждение. Известно, что эндофитные микроорганизмы способны успешно расти на стандартных питательных средах в лабораторных условиях. Вместе с тем даже незначительные изменения параметров культивирования *in vitro*, включая состав питательной среды, температуру, аэрацию, продолжительность культивирования могут существенно влиять на качественный и количественный состав синтезируемых вторичных метаболитов. В этой связи получение целевых биологически активных соединений требует подбора и оптимизации комплекса условий культивирования.

С учётом сложности процессов роста и развития микроскопических грибов, а также высокой вариабельности их метаболической активности было проведено исследование влияния состава питательной среды и условий культивирования на накопление био-

массы и уреазоингибирующую активность вторичных метаболитов, продуцируемых штаммами *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L. Для культивирования использовали ряд питательных сред, широко применяемых при выращивании эндофитных грибов, включая сусло-дрожжевую, соево-декстрозную, картофельно-декстрозную, мясо-пептонную среды и среду Чапека-Докса. Культивирование проводили в двух режимах- динамическом и статическом. В динамических условиях инкубацию осуществляли на орбитальном шейкере при скорости вращения 160 об/мин. в течении 7 суток при температуре 37°C. Статическое культивирование проводили при той же температуре и продолжительности инкубации, но без перемешивания.

Как видно из данных, представленных в таблице 1 влияния питательных сред и условий культивирования на рост и биосинтетическую активность эндофитных грибов *Aspergillus sydowii* strain AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L показал выраженную зависимость накопления биомассы, выхода экстрактивных веществ и уровня ингибирования уреазы от состава среды и режима культивирования. Максимальная ингибиторная активность уреазы для обоих штаммов наблюдалась при динамичном культивировании на картофельно-декстрозной среде (88% и 88,1%), что свидетельствует о высокой зависимости вторичного метаболизма от источников углерода и условий аэрации. Это полностью согласуется с концепцией OSMAC (One Strain - Many Compounds), согласно которой изменение условий культивирования (состав среды, аэрация, pH, температура) при-

водит к активации различных биосинтетических путей и образованию новых или более активных метаболитов. Также переход от статического к динамическому культивированию сопровождался увеличением выхода экстракта

и усилением ингибиторной активности. Это объясняется улучшением массообмена и кислородоснабжения культуры в условиях перемешивания, что является ключевым фактором для активации вторичного метаболизма.

Таблица 1.

Влияние различных сред и режимов культивирования *A.sydowii strain* и *P.verrucosum* на продукцию ингибиторных метаболитов (n=3)

<i>Aspergillus sydowii strain AV5L</i>							
Статический режим					Динамический режим		
№	Среды	Биомасса (г)	Экстракт (мг/г)	ингуреазы (%)	Биомасса (г)	Экстракт (мг/г)	ингуреазы (%)
1	Сусло-дрожжевая	10,8±0,08	9,2±0,21	32,1±0,11	10,4±0,15	20,1±0,25	44,5±0,12
2	Соево-декстрозная	9,1±0,22	5,2±0,23	9,2±0,28	8,4±0,33	11,2±0,28	9,8±0,25
3	Картофельно-декстрозная	12,4±0,22	21,1±0,19	55,1±0,22	16,3±0,20	46,0±0,33	88,1±0,47
4	Мясо-пептоная	3,6±0,21	7,2±0,35	10,1±0,25	6,2±0,32	11,4±0,26	32,9±0,32
5	Чапека-Докса	8,9±0,22	11,3±0,23	36,3±0,27	10,3±0,19	23,2±0,13	41,4±0,26
<i>Penicillium verrucosum AV6L</i>							
Статический режим					Динамический режим		
№	Среды	Биомасса(г)	Экстракт (мг/г)	инг. уразы(%)	Биомасса(г)	Экстракт, (мг/г)	ингуреазы (%)
1	Сусло-дрожжевая	9,3±0,15	8,5±0,23	40,1±0,17	13,3±0,22	22,1±0,16	42,8±0,21
2	Соево-декстрозная	10,1±0,23	8,2±0,33	12,4±0,22	9,4±0,19	13,2±0,19	9,7±0,23
3	Картофельно-декстрозная	11,2±0,17	18,3±0,15	54,1±0,31	18,5±0,21	37,5±0,23	88,0±0,35
4	Мясо-пептоная	4,5±0,221	7,2±0,17	31,2±0,19	4,5±0,21	12,1±0,26	35,2±0,21
5	Чапека-Докса	6,3±0,21	11,2±0,25	38,1±0,21	14,5±0,12	27,5±0,13	56,1±0,21

Для *A. sydowii strain AV5L* установлено, что во всех случаях культивирование в условиях динамического режима способствует увеличению выхода экстракта и ингибирующей активности по сравнению со стационарными условиями. Наиболее эффективной средой оказалась картофельно-декстрозная, где наблюдались максимальные показатели: при динамическом культивировании биомасса достигала 16,3 г,

выход экстракта - 46,0 мг/г, а ингибирование уреазы - 88,1%. В статических условиях на этой же среде значения были ниже (12 г; 21,1 мг/г; 55,1%). Аналогичная тенденция отмечалась и для других сред, хотя их эффективность была существенно ниже. Минимальные показатели зафиксированы на соево-декстрозной и мясо-пептонной средах (рисунок.1).

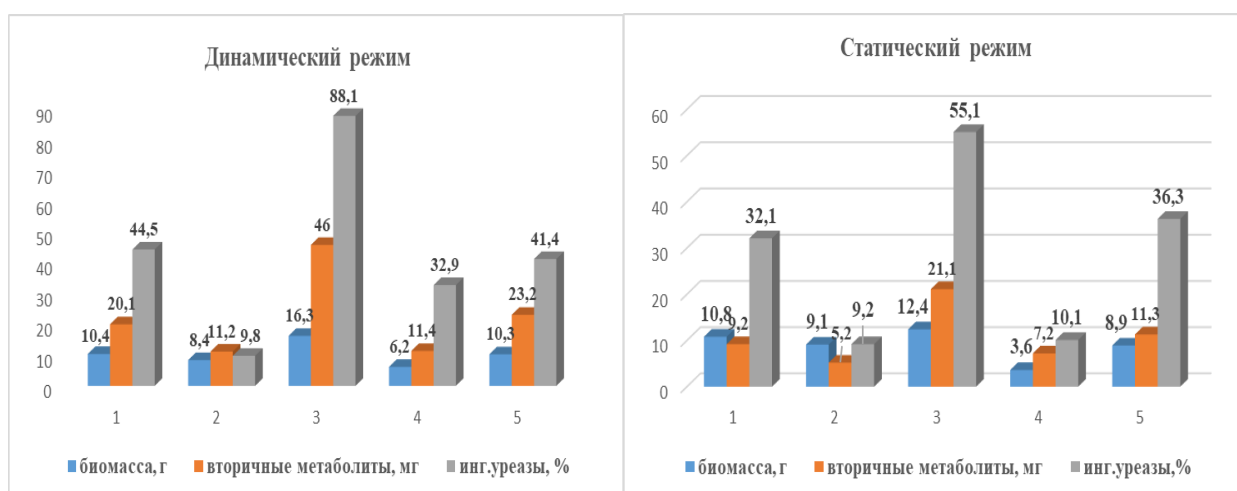


Рис.1. Влияние условий культивирования на рост и ингибиторную активность эндофитного гриба *A. sydowii strain AV5L* (среды: 1- сусло-дрожжевая, 2- соево-декстрозная, 3-картофельно-декстрозная, 4- Мясо – пептоная, 5- Чапека-Докса)

Для *P. verrucosum AV6L* наблюдается сходная закономерность. Наиболее высокие показатели также получены на картофельно-декстрозной среде при динамическом культивировании: биомасса – 18,5 г, выход экстракта – 37,5 мг/г, ингибирование уреазы – 88,0%. В стационарных условиях значения составляли соответственно 11,2 г, 18,3 мг/г и 54,1%. Следует отметить, что

культивирование в условиях динамического режима на среде Чапека–Докса сопровождалось значительным увеличением биосинтетической активности, о чем свидетельствовало увеличение уреазоингибирующей активности вторичных метаболитов до 56,1% по сравнению со статическим режимом культивирования 38,1% (рисунок 2).

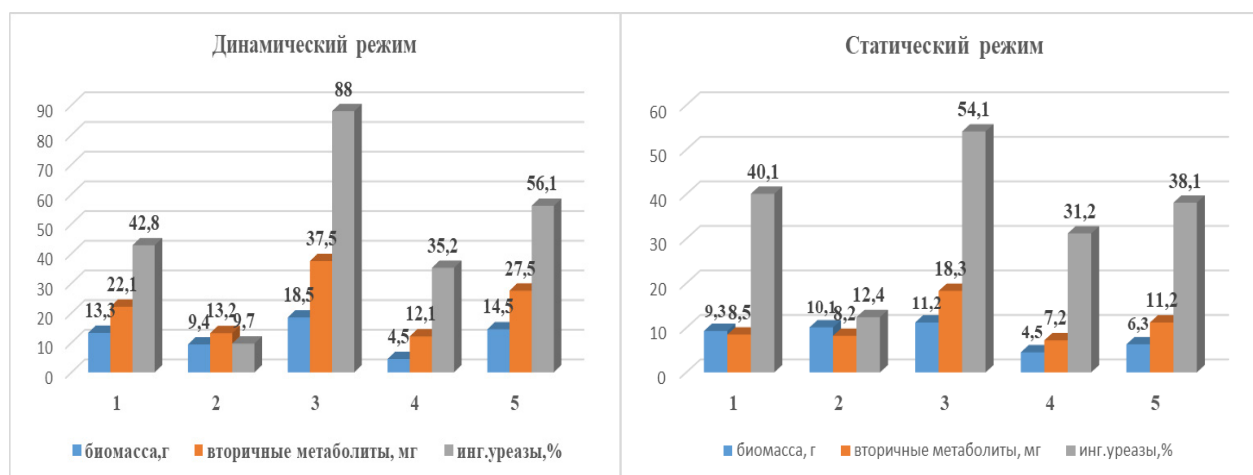


Рис.2. Рост и ингибиторная активность эндофитного гриба *P. verrucosum* AV6L в зависимости от влияния питательной среды (среды: 1- сусло-дрожжевая, 2- соево-декстрозная, 3-картофельно-декстрозная, 4- мясо -пептоная, 5 - Чапека -Докса)

Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым продукция вторичных метаболитов эндофитных грибов существенно зависит от состава питательной среды и условий культивирования.

Так, в работе Seyedan et al. (2019) [13] показано, что природные соединения микробного происхождения, включая фенольные и азотсодержащие метаболиты, обладают выраженной уреазоингибирующей активностью, при этом их синтез зависит от источников углерода и азота в среде. Аналогично, De la Garza et al. (2013) [14] отмечают, что оптимизация условий ферментации может значительно повышать биосинтез биологически активных соединений с фермент-ингибирующей активностью.

Исследования, посвящённые роду *Aspergillus*, показывают, что представители этого рода активно продуцируют вторичные метаболиты (алкалоиды, поликетиды, терпеноиды), многие из которых обладают фермент-ингибирующими свойствами [15,16]. В част-

ности, установлено, что картофельно-декстрозная среда является одной из наиболее благоприятных для индукции вторичного метаболизма у *Aspergillus* spp., что полностью согласуется с полученными результатами.

Для рода *Penicillium* также характерна высокая метаболическая пластичность. Согласно обзору Frisvad & Samson (2004) [17], изменение условий культивирования (особенно при глубинной ферментации) приводит к активации «скрытых» биосинтетических путей и увеличению продукции биологически активных соединений. Это объясняет значительное повышение уреазоингибирующей активности *P. verrucosum* AV6L при динамичном культивировании. Кроме того, в ряде работ (Bills & Gloer, 2016; Nicoletti & Fiorentino, 2015) [18,19] подчёркивается, что эндофитные грибы являются перспективным источником новых ингибиторов ферментов, включая уреазу, и их метаболический профиль сильно зависит от условий культивирования и состава среды.

Таким образом, для обоих эндофитных грибов установлено преимущество динамического режима культивирования по сравнению со статическим по всем изученным показателям. Максимальные значения накопления биомассы и продукции биологически активных метаболитов наблюдались при выращивании на картофельно-декстрозной среде. Полученные результаты подтверждают литературные данные и свидетельствуют о том, что эндофитные грибы *Aspergillus sydowii* AV5L и *Penicillium verrucosum* AV6L, выделенные из *Aloe vera*, являются перспективными продуцентами уреазоингибирующих соединений. Показано, что оптимизация условий культивирования, в частности использование картофельно-декстрозной среды и динамического режима ферментации, позволяет существенно повысить их биологическую активность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mobley H. L. T., Hausinger R. P. Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization // *Microbiological Reviews*. – 1999. – Vol. 63, № 3. – P. 451–480.
2. Krajewska B. Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: a review // *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. – 2021. – Vol. 59, № 1–3. – P. 9–21.
3. Sachs G., Scott D. R., Wen Y. Gastric infection by *Helicobacter pylori* // *Current Gastroenterology Reports*. – 2022. – Vol. 24. – P. 45–55.
4. Upadhyay L. S. B., Sinha A., Singh J. Urease inhibitors: a review of recent developments // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 36, № 1. – P. 1302–1315.
5. Kusari S., Pandey S. P., Spiteller M. Untapped mutualistic paradigms linking host plant and endophytic fungal production of similar bioactive secondary metabolites // *Phytochemistry*. – 2021. – Vol. 91. – P. 81–87.
6. Deshmukh S. K., Gupta M. K., Prakash V., Saxena S. Endophytic fungi: a source of potential antifungal compounds // *Journal of Fungi*. – 2020. – Vol. 6, № 2. – Article 77.
7. Venieraki A., Dimou M., Pergalis P., et al. The role of endophytic bacteria and fungi in plant health // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10, № 2. – Article 285.
8. Aly A. H., Debbab A., Proksch P. Fungal endophytes: unique plant inhabitants with great promises // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 90, № 6. – P. 1829–1845.
9. Romano S., Jackson S. A., Patry S., Dobson A. D. W. Extending the “One Strain Many Compounds” (OSMAC) principle to marine microorganisms // *Marine Drugs*. – 2021. – Vol. 16, № 7. – Article 244.
10. Bode H. B., Bethe B., Höfs R., Zeeck A. Big effects from small changes: possible ways to explore nature’s chemical diversity // *ChemBioChem*. – 2002. – Vol. 3, № 7. – P. 619–627.
11. Hazalin N. A., Ramasamy K., Lim S. M., Wahab I. A., Cole A. L. J., Majeed A. A. Cytotoxic and antibacterial activities of endophytic fungi isolated from plants at the National Park, Pahang, Malaysia // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2009. – Vol. 9. – Article 46. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-46>
12. Weatherburn M. W. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia // *Analytical Chemistry*. – 1967. – Vol. 39, № 8. – P. 971–974. <https://doi.org/10.1021/ac60252a045>
13. Seyedan A., Alibolandi M., Hassan-

- zadeh F. Urease inhibitors: a review // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 539–554. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1564031>
14. De la Garza M., Martínez-García F., Hernández-García A. Natural products as urease inhibitors: a review // Phytochemistry Reviews. – 2018. – Vol. 17. – P. 827–844. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9562-5>
15. Klich M. A. *Aspergillus: Biology and Industrial Applications*. – Boca Raton: CRC Press, 2002. – 242 p. – ISBN 978-0824706825.
16. Frisvad J. C., Larsen T. O., de Vries R., Meijer M., Houbraken J., Cabañes F. J., Ehrlich K., Samson R. A. Secondary metabolites profiling in *Aspergillus* species // Applied Microbiology and Biotechnology. – 2007. – Vol. 76, № 3. – P. 573–581.
17. Frisvad J. C., Samson R. A. Polyphasic taxonomy of *Penicillium* subgenus *Penicillium* // Studies in Mycology. – 2004. – Vol. 49. – P. 1–173.
18. Bills G. F., Gloer J. B. Biologically Active Secondary Metabolites from the Fungi // Microbiology Spectrum. – 2016. – Vol. 4, № 6. – DOI: 10.1128/microbiol-spec.FUNK-0009-2016.
19. Nicoletti R., Fiorentino A. Plant Bioactive Metabolites and Drugs Produced by Endophytic Fungi of Spermatophyta // Agriculture. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 918–970. – DOI: 10.3390/agriculture 5040918.

RESUME

ASPERGILLUS SYDOWII STRAIN AV5L VA PENICILIUM VERRUCOSUM AV6L ENDOFITLARINING UREASANI INGIBIRLASH FAOLIYATIGA OZUGA MUHITNI HAMDA O'STIRISH SHAROITLARINI TA'SIRI

**Vaxabova Nilufar Abduxalilovna, Ruzieva Dilorom Mutalibovna,
Rasulova Gulchexra Abrarovna, Kuchkarova Aziza**

Mikrobiologiya instituti, O'zbekiston Respublikasi Fanlar Akademiyasi
nilufarvakhabova@gmail.com

Kalit so'zlar: endifit zamburug'i, ikkilamchi metabolitlar, kultivatsiya sharoiti, kartoshka-dekstroza muhiti, OSMAC yondashuvi, biologik faol birikmalar.

Ushbu tadqiqot ishida *Aloe vera* o'simligidan ajratib olingan *Aspergillus sydowii* strain AV5L va *Penicillium verrucosum* AV6L endofit zamburug'larining biomassa to'plashi hamda ureazani ingibitorlari ikkilamchi metabolitlar sinteziga ozuqa muhiti va o'stirish sharoitlarining ta'siri o'ranildi. Endofitlarni o'stirish statik va dinamik sharoitlarda amalga oshirildi. Dinamik o'stirish jarayoni statik sharoit-

iga nisbatan ikkilamchi moddalarini chiqishi va ureazani ingibirlash darajasini sezilarli oshishga olib kelganligi aniqlandi. Har ikkala shtamning maksimal biosintetik faolligi kartoshka-dekstroza muhitida kuzatildi, bunda ureazani ingibirlash darajasi 88,0–88,1 % ga yetdi. Olingan natijalar endofit zamburug'larning ikkilamchi metabolitlarini ajralishida fermentatsiya sharoitlarining muhim rolini tasdiqlay-

di hamda "bitta shtamm- ko'p birikmalar faolligiga ega bo'lgan biologik faol birik- (OSMAC) kotseptsiyasiga to'g'ri keladi. malarining istiqbolli produtsentlari ekan- O'rganilgan shtammlar ureaza- ingibitor ligi ko'rsatildi.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF NUTRIENT MEDIA AND CULTIVATION CONDITIONS ON THE UREASE-INHIBITORY ACTIVITY OF ENDOPHYTIC FUNGY *ASPERGILLUS SYDOWII* STRAIN AV5L AND *PENICILLIUM VERUCOSUM* AV6L

Vakhabova Nilufar Abdukhalilovna, Ruzieva Dilorom Mutalibovna,
Rasulova Gulchexra Abrarovna, Kuchkarova Aziza

Institute of Microbiology, Academy of Sciences, Tashkent, Uzbekistan
nilufarvakhabova@gmail.com

Key words: *endophytic fungi, secondary metabolites, cultivation conditions, potato dextrose medium, OSMAC approach, bioactive compounds.*

This study investigated the influence of nutrient media composition and cultivation conditions on biomass accumulation and synthesis of urease-inhibitory secondary metabolites by the endophytic fungi *Aspergillus sydowii* strain AV5L and *Penicillium verrucosum* AV6L isolated from *Aloe vera*. Cultivation was carried out under static and dynamic conditions using different nutrient media. It was established that dynamic cultivation significantly increased the yield of the extractive substances and the level of urease

inhibition compared to static conditions. The highest biosynthetic activity of both strains was observed in potato dextrose medium, where urease inhibition reached 88,0-88,1%. The obtained result confirms the key role of cultivation conditions in regulating the secondary metabolism of endophytic fungi and are consistent with the "one strain-many compounds" (OSMAC) concept. The studied strains can be considered as a promising producer of biologically active compounds with urease-inhibitory activity.

УДК: 617.747-002.3-089.87

**РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИРРИГАЦИИ 0,025%
РАСТВОРОМ ПОВИДОН-ЙОДА ПРИ ВИТРЕКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА**

**Гайратов Азизжон Хасан угли - [ORCID](#)
Абдуллаева Саида Ибрагимовна - [ORCID](#)
Ходжаева Зилолахон Анвар кизи - [ORCID](#)**

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр микрохирургии глаза
gayratov.aziz615@gmail.com*

Ключевые слова: повидон-йод, эндофтальмит, витректомия, ирригация, безопасность, внутриглазная инфекция.

ВВЕДЕНИЕ. Развитие тяжелых внутриглазных инфекционных осложнений, в частности острого послеоперационного эндофтальмита, после проведения различных интраокулярных офтальмохирургических вмешательств остается одной из наиболее грозных и девастирующих патологий в современной клинической офтальмологии. Данное состояние характеризуется стремительным, фульминантным течением и способно привести не только к необратимому и резкому снижению зрительных функций вследствие токсического поражения нейросенсорной сетчатки, но и к анатомической субатрофии, а в наиболее тяжелых случаях – к полной потере глазного яблока как структурно-функциональной единицы [1,4,6].

В связи с этим, на сегодняшний день фундаментальный поиск и внедрение в повседневную хирургическую практику оптимальных, патогенетически обоснованных способов ликвидации

острых интраокулярных воспалительных процессов находится в центре пристального внимания профильных специалистов и исследователей во всем мире. Согласно актуальным международным клиническим протоколам и стандартам оказания офтальмологической помощи, повидон-йод (PI) уверенно удерживает статус безальтернативного и единственного антисептика, рекомендованного для предварительной обработки конъюнктивальной полости и операционного поля. Данный препарат заслуженно получил промежуточную оценку уровня доказательности В (подтверждающую его достоверно выраженное положительное влияние на хирургические исходы и минимизацию рисков инфекции) [7,10,13,17].

Многолетний клинический опыт профилактики воспалительных явлений при выполнении факоэмульсификации катаракты – наиболее часто выполняемой интраокулярной опера-

ции – убедительно и статистически достоверно свидетельствует о высокой результативности рутинного предоперационного применения данного фармакологического средства [5,9,14,19]. Уникальность повидон-йода заключается в механизме его действия: высвобождающийся свободный йод денатурирует белки и нарушает клеточные структуры патогенов. Вещество отличается исключительно широким спектром угнетающего воздействия на различную микрофлору, охватывая не только грамположительные и грамотрицательные, в том числе полирезистентные штаммы бактерий, но и грибковые микроорганизмы (включая род *Candida*), вирусные агенты, а также простейшие, такие как *Acanthamoeba* [7]. Более того, PI демонстрирует высокую ингибирующую активность против сложных микробных ассоциаций и биопленок, которые часто становятся причиной хронизации внутриглазной инфекции и устойчивости к стандартной терапии [5].

К числу неоспоримых фармакоэкономических и клинических достоинств данного химического соединения относятся его высокая биодоступность, экономическая рентабельность, отсутствие сформированной приобретенной резистентности у госпитальной микрофлоры и практически мгновенный бактерицидный эффект. Это выгодно отличает повидон-йод от классических антибактериальных препаратов, требующих длительного времени для проникновения через клеточную стенку и достижения минимальной подавляющей концентрации [7].

Анализ кинетики и динамики размножения патогенных микроорганизмов в замкнутой полости стекловид-

ного тела демонстрирует крайне критические показатели. Так, доказано, что популяция высоковирулентных возбудителей, таких как *Enterococcus faecalis*, способна экспоненциально увеличиваться в сто раз всего за семь часов инкубации. В свою очередь, для аналогичного популяционного скачка дрожжеподобным грибам вида *Candida albicans* требуется около суток [8]. Подобная агрессивная скорость клеточной пролиферации и стремительное накопление бактериальных токсинов и протеолитических ферментов в витреальной полости делает экстренное, безотлагательное начало активных хирургических и медикаментозных лечебных мероприятий критически важным и определяющим условием для успешного купирования инфекционного процесса [4].

Учитывая вышеизложенные патогенетические, микробиологические и клинические аспекты проблемы, а также острую необходимость оптимизации хирургических подходов в условиях растущей антибиотикорезистентности, целью нашей работы стало внедрение, клиническая апробация и всесторонняя оценка усовершенствованной тактики ведения пациентов с тяжелыми формами эндофтальмита. Данная тактика базируется на выполнении ранней радикальной витрэктомии (*pars plana vitrectomy*) в синергичном сочетании с непрерывным интраоперационным орошением витреальной полости сбалансированным раствором повидон-йода в строго выверенной, безопасной для интраокулярных структур концентрации 0,025% [7,20,21].

Материалы и методы. Настоящее клиническое исследование было спланировано и реализовано в строгом

формате проспективного динамического наблюдения. В качестве объекта исследования выступила когорта из 6 пациентов (соответственно, 6 зрительных органов), у которых на момент госпитализации был клинически и лабораторно верифицирован тяжелый внутриглазной воспалительный процесс в виде эндофтальмита. Этиология патологического состояния в данной репрезентативной выборке носила смешанный характер, включая как осложнения послеоперационного периода, так и случаи эндогенного генеза. Все обследуемые пациенты проходили стационарное лечение на базе специализированного офтальмологического подразделения клиники «Сихат Куз» в хронологическом периоде с января по май 2026 года.

Важно отметить, что протокол ведения и лечения больных был строго регламентирован и полностью соответствовал актуальным диагностическим и терапевтическим критериям Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). Обязательным этическим условием включения в хирургическую группу являлось предварительное детальное информирование пациентов о возможных рисках, ходе операции и прогнозах, что юридически подтверждалось подписанием официального бланка добровольного информированного согласия.

Предоперационная подготовка и аппаратное обеспечение Тактика хирургического пособия предполагала выполнение экстренной субтотальной закрытой витрэктомии. Данная инвазивная процедура инициировалась исключительно после достижения полной компенсации и стабилизации общего соматического статуса боль-

ных мультидисциплинарной бригадой специалистов. В качестве основного хирургического инструментария применялась высокотехнологичная микрохирургическая платформа Oertli OS4 (производства Швейцарии). Выбор данной системы был продиктован необходимостью обеспечения прецизионной гидродинамики. Операции проводились с использованием современной бесшовной технологии микроинвазивного доступа формата 23G. Адекватная анальгезия, а также акинезия глазного яблока достигались посредством проведения ретробульбарной блокады местными анестетиками.

Особое внимание в протоколе уделялось правилам асептики и антисептики: кожные покровы периорбитальной области и век тщательно обрабатывались 10% раствором повидон-йода (PI), в то время как для санации конъюнктивальной полости применялась более щадящая концентрация – 0,25% раствор того же антисептика. Базовой средой для интраокулярного орошения служил сбалансированный солевой раствор (BSS). Для обеспечения мощной интраоперационной антибактериальной защиты в него интегрировался 10% раствор повидон-йода в объеме 1,25 мл. Подобная пропорция позволяла достичь строго выверенной, безопасной для внутренних оболочек глаза, но губительной для широкого спектра патогенов концентрации активного вещества на уровне 0,025% (система 0,025% PI-BSS). Учитывая, что средний объем стекловидного тела составляет приблизительно 5 мл, аналогичная терапевтическая концентрация антисептика перманентно поддерживалась внутри витреальной полости на всем протяжении хирургического вмешательства.

Хирургическая техника и интраоперационные особенности Хирургический алгоритм отличался строгой поэтапностью. На инициальной стадии витреоретинального вмешательства подача ирригационной жидкости целенаправленно блокировалась. Этот шаг являлся критически важным для получения чистого, неразбавленного интраокулярного биоматериала (включающего влагу передней камеры и образцы измененного витреального субстрата), необходимого для максимально точного микробиологического картирования. Параллельно с забором материала производилось деликатное механическое иссечение плотных фибринозных конгломератов. Непосредственно перед стартом активной фазы витрэктомии флакон с ирригационной смесью 0,025% PI-BSS в обязательном порядке заменялся на абсолютно новый, приготовленный *ex tempore*. Данное требование было продиктовано фармакодинамическими характеристиками раствора: его максимальная антимикробная активность критически снижается по истечении 15 минут после смешивания компонентов.

В подгруппе пациентов, чье заболевание имело эндогенное происхождение (3 клинических случая), объем хирургической помощи был существенно расширен до комбинированного вмешательства. Таким больным выполнялась одномоментная факоэмульсификация пораженного хрусталика с имплантацией интраокулярной линзы, за которой следовала тотальная витрэктомия и финальная тампонада витреальной полости силиконовым маслом для купирования воспаления и стабилизации сетчатки. В случаях, когда задняя капсула хрусталика оставалась

интактной, хирурги намеренно формировали в ней отверстие (капсулотомия) для обеспечения беспрепятственной циркуляции внутриглазной жидкости. В ситуациях отсутствия естественной задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ), специалисты прибегали к ее тщательному аппаратному или мануальному индуцированию. Данная манипуляция выполнялась с предельной осторожностью во избежание ятрогенных тракций и разрывов сетчатки, что позволяло достичь полного клиренса инфицированных витреальных масс вплоть до крайней периферии глазного дна.

Завершение операции, микробиологический скрининг и мониторинг. Завершающий этап оперативного лечения включал повторный (контрольный) забор внутриглазных сред для оценки динамики микробного пейзажа на фоне лечения. Для надежной герметизации сформированных склеральных портов и конъюнктивальных доступов накладывались одиночные узловы швы с использованием рассасывающегося монофиламентного материала Vicryl 8-0. Финальным аккордом операции служило интравитреальное введение антибиотика цефалоспоринового ряда – цефтазидима в дозировке 2 мг, предварительно разведенного в 0,1 мл физиологического раствора.

Полученные в ходе операции биологические образцы немедленно транспортировались в специализированную обогатительную среду для первичной стимуляции роста патогенов. В дальнейшем микробиологами осуществлялся их пересев на расширенный спектр дифференциально-диагностических питательных сред, включая кровяной и шоколадный агары, хромо-

генные среды, а также агар МакКонки. Такой подход гарантировал высокую высеваемость и точную идентификацию возбудителя.

В раннем послеоперационном, а также в отдаленном реабилитационном периодах все пациенты находились под строгим ежедневным мониторингом. Офтальмологический статус оценивался по комплексу параметров: проверялась целостность и скорость эпителизации роговичного слоя, степень выраженности воспалительной экссудации во влаге передней камеры (включая динамический контроль за уровнем гипопиона). Кроме того, проводился регулярный инструментальный офтальмоскопический контроль структур глазного дна для своевременного выявления и купирования возможных ретинальных осложнений.

Результаты и обсуждение. Клиническая эффективность и динамика зрительных функций Клиническая апробация разработанного и внедренного нами хирургического протокола у всей выборки обследованных пациентов (n=6) продемонстрировала выраженную положительную тенденцию. Интегральный анализ послеоперационного периода показал не только стремительное купирование воспалительных явлений в переднем отрезке глаза и витреальной полости, но и убедительное функциональное восстановление. У всех участников исследования был зафиксирован значительный регресс клинической симптоматики, сопровождавшийся стойким восстановлением зрительных функций, что подтверждает высокую терапевтическую ценность предложенного метода.

Микробиологический профиль и анализ клинических случаев Бактерио-

логический скрининг интраокулярных субстратов выявил рост патогенной микрофлоры ровно в половине изученных эпизодов (3 наблюдения). Детальный разбор клинических случаев позволил выявить ряд интересных микробиологических феноменов:

В клиническом случае №2 результаты послеоперационного культурального исследования продемонстрировали персистенцию высева *Staphylococcus aureus*. Однако наличие остаточной бактериальной контаминации парадоксальным образом не воспрепятствовало достижению высоких и стабильных зрительных показателей пациентки в отдаленном периоде.

Особого внимания заслуживают два эпизода, в которых этиологическим фактором выступал *Enterococcus faecalis*. Данный возбудитель в классической офтальмологии традиционно ассоциируется с фульминантным течением воспаления и рассматривается как предиктор крайне неблагоприятного анатомического и функционального прогноза. Тем не менее, в клиническом наблюдении №3 на фоне применения предложенного ирригационного раствора был зарегистрирован беспрецедентно быстрый регресс воспалительного процесса и полноценное восстановление зрительных способностей.

В пятом клиническом случае при посеве был верифицирован *Staphylococcus warneri*. Инфекционный процесс в данной ситуации также завершился благоприятным клиническим исходом. С патогенетической точки зрения этот феномен может быть детерминирован двумя факторами: либо имела место транзиторная вторичная контаминация образца на этапе забора, либо пови-

дон-йод обладает уникальной способностью критически снижать вирулентность и агрессивность бактериальных штаммов даже в условиях их неполной микробиологической элиминации из внутриглазной среды.

Фармакокинетические и фармакодинамические преимущества Сравнительный анализ традиционных и инновационных подходов выявляет существенные различия в кинетике антимикробного действия. Стандартные, общепринятые схемы эмпирической терапии базируются на интравитреальном введении комбинации антибиотиков широкого спектра действия (ванкомицина и цефтазидима). Однако реализация полноценного бактерицидного и фунгицидного потенциала ванкомицина требует значительно-го временного интервала – вплоть до 8 часов экспозиции, что в условиях острого эндофтальмита чревато необратимым повреждением сетчатки. В диаметрально противоположность этому, механизм действия повидон-йода обеспечивает мгновенную денатурацию белков и нейтрализацию патогенной микрофлоры в течение беспрецедентных 15 секунд. Более того, физико-химический характер воздействия молекул свободного йода полностью исключает формирование механизмов клеточной резистентности, делая препарат высокоэффективным даже против мультирезистентных госпитальных штаммов.

Профиль безопасности и биосовместимости Одним из краеугольных камней применения антисептиков в интраокулярной хирургии является их токсичность. Безопасность использованного нами температурно и химически сбалансированного режима была

объективно подтверждена методами постоперационной биомикроскопии. Полученные нами данные полностью коррелируют с фундаментальными литературными источниками, доказывающими абсолютное отсутствие токсического воздействия растворов повидон-йода на нейроэпителий сетчатки в концентрациях, не превышающих порог в 0,027%. Это также подтверждается стабильностью электро-ретинографических (ЭРГ) показателей, свидетельствующих о сохранности электрофизиологической активности зрительного анализатора.

Синергизм терапии, ограничения метода и профилактика контаминации Патогенетическая концепция предложенного метода заключается в мощном терапевтическом синергизме. Интраоперационная активная ирригация раствором 0,025% PI-BSS в комбинации с последующей локальной антибиотикотерапией обеспечивает двойной эффект: немедленный механический лаваж (очищение) витреальной полости от скопившихся микробных токсинов и провоспалительных цитокинов, а также пролонгированное, стойкое медикаментозное подавление любой остаточной микрофлоры.

Среди объективных ограничений (лимитаций) проведенного исследования следует отметить относительно малую репрезентативную выборку пациентов. Кроме того, дизайн исследования в формате «комбинированного вмешательства» создает методологическую невозможность изолированной оценки терапевтического вклада исключительно инъекции антисептика в отрыве от лечебного эффекта самой процедуры субтотальной витрэктомии.

Важным практическим аспектом, требующим строгого соблюдения, является профилактика ятрогенных осложнений. В целях абсолютного исключения риска внутрибольничной контаминации операционного поля такими специфическими возбудителями, как *Pseudomonas cepacia*, хирургическим бригадам категорически предписано использовать исключительно сертифицированные, герметичные заводские флаконы препарата без признаков нарушения целостности упаковки.

Выводы. Интеграция сбалансированного раствора повидон-йода в строго выверенной терапевтической концентрации 0,025% в качестве перманентной ирригационной среды в ходе выполнения субтотальной витрэктомии убедительно продемонстрировала беспрецедентно высокую клиническую надежность. Данный модифицированный хирургический подход доказал свою выдающуюся лечебную результативность при купировании острых и тяжело протекающих форм внутриглазных инфекционных поражений, обеспечивая немедленную элиминацию бактериальных и грибковых патогенов непосредственно в витреальной полости.

На фоне применения предложенного усовершенствованного протокола хирургического лечения абсолютно у всех клинических участников данного исследования (100% выборки) было достигнуто полное, стойкое и необратимое купирование острого инфекционно-воспалительного процесса. Фундаментально значимым достижением стало не только сохранение глазного яблока как анатомической структуры, но и успешная функциональная реабилитация, выражающаяся в сохранении и стабилизации зрительных параме-

тров пациентов. Детальный послеоперационный мониторинг и регулярный инструментальный биомикроскопический контроль структур переднего и заднего отрезков глаза не выявил ни одного клинического эпизода развития ятрогенных токсических поражений. В ходе всего периода динамического наблюдения полностью отсутствовали признаки медикаментозно индуцированных кератопатий, повреждений эндотелия роговицы, ретинальной токсичности или любых иных нежелательных побочных реакций, что безоговорочно подтверждает высокий профиль биосовместимости и абсолютную безопасность интраокулярного применения раствора 0,025% PI-BSS. Принимая во внимание глобальные вызовы нарастающей антибиотикорезистентности, а также учитывая повсеместную коммерческую доступность и высокую экономическую рентабельность (cost-effectiveness) базового препарата, предложенная методика интраоперационного лаважа обладает колоссальным трансляционным потенциалом. Совокупность данных факторов дает веские научно обоснованные аргументы для того, чтобы рекомендовать этот инновационный подход к широкому внедрению в повседневную хирургическую практику в качестве приоритетного алгоритма первой линии (золотого стандарта) при экстренном лечении наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных форм эндофтальмита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abujamra S., Filho J.F., Santos D. Endophthalmitis: Current concepts and management strategies // Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. – 2022. – Vol. 12, no. 1. – P. 14–22.

2. Barry P., Cordovés L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions. – Dublin: European Society of Cataract and Refractive Surgeons, 2020. – 48 p.
3. Durand M.L. Bacterial and Fungal Endophthalmitis // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2022. – Vol. 35, no. 3. – P. e00135-21.
4. Enders P., Auerbach H., Geerling G. Intravitreal and intracameral use of antiseptics in severe ocular infections: A systematic review // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 259, no. 5. – P. 1105–1117.
5. Falavarjani K.G., Nguyen Q.D. Adverse events and complications associated with intravitreal injections: an update // *Eye*. – 2020. – Vol. 34, no. 4. – P. 633–638.
6. Flynn H.W., Smiddy W.E., Miller D. Endophthalmitis: Management and visual outcomes in a modern series // *American Journal of Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 248. – P. 89–98.
7. Grzybowski A., Schwartz S.G., Matsura K. Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery: an overview of current practice patterns worldwide // *Current Opinion in Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 32, no. 1. – P. 59–66.
8. Kim S.J., Equi R., Fiscella R.G. Povidone-iodine antisepsis in intraocular surgery: Safety profile and clinical efficacy // *Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 127, no. 3. – P. 368–377.
9. Mahabadi N., Alramadhan T., Triulzi L. Bacterial Endophthalmitis: Diagnostics and Therapeutics. – StatPearls Publishing, 2024. – 145 p.
10. Park J.C., Ramasamy B., Shaw S., et al. A prospective and nationwide study of acute endophthalmitis following cataract surgery in the UK // *British Journal of Ophthalmology*. – 2023. – Vol. 107, no. 2. – P. 182–187.
11. Relhan N., Forster R.K., Flynn H.W. Jr. Endophthalmitis: Then and Now // *American Journal of Ophthalmology*. – 2021. – Vol. 222. – P. 112–123.
12. Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr., Grzybowski A., et al. Intracameral antibiotics and cataract surgery: Endophthalmitis rates, costs, and current trends // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2020. – Vol. 258, no. 7. – P. 1341–1348.
13. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьова Л.К. и др. Офтальмология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 904 с.
14. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 592 с.
15. Епихин Е.В., Абдулаева Е.А., Оганесян О.А. Современные подходы к хирургическому лечению инфекционных осложнений в офтальмологии // *Вестник офтальмологии*. – 2023. – Т. 139, № 2. – С. 65–72.
16. Казайкин В.Н., Пономарев В.О. Профилактика послеоперационного эндофтальмита: обзор международных и российских рекомендаций // *Офтальмохирургия*. – 2022. – № 1. – С. 102–110.
17. Камилов Х.М., Максудова Л.М., Рустамова К.Б. Antigen-Binding Lymphocytes as Potential Biomarkers of Exogenous and Endogenous Endophthalmitis // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2025, 15(8): стр. 2740-2744 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251508.67
18. Майчук Ю.Ф., Ковалевская М.А. Офтальмологические инфекции: диагностика и лечение. – М.: МИА, 2019. – 312 с.
19. Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Инфекционные осложнения после интравитреальных инъекций: частота, факторы риска и профилактика // *Вестник офтальмологии*. – 2021. – Т. 137, № 5. – С. 115–122.
20. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней: справочник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 480 с.
21. Нероев В.В., Зайцева О.В., Токарева Л.И. Антибактериальная терапия в офтальмохирургии: современные стандарты и перспективы // *Российский офтальмологический журнал*. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 82–89.
22. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Малюгин Б.Э. Эндомикрохирургия глаза. – М.: Медицина, 2020. – 256 с.

REZUME**ENDOFTALMITNI DAVOLASH: 0,025% POVIDON-YOD ERITMASI BILAN INTRAOPERATSION IRRIGATSIYA VA VITREKTOMIYA**

**G'ayratov Azizjon Hasan o'g'li,
Abdullayeva Saida Ibragimovna,
Xodjayeva Zilolaxon Anvar qizi**

*Respublika ixtisoslashtirilgan ko'z
mikroxirurgiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi*

gayratov.aziz615@gmail.com

Kalit so'zlar: *povidon-yod, endoftalmit, vitrektomiya, irrigatsiya, xavfsizlik.*

Ushbu ilmiy ishda og'ir turdagi endoftalmitlarni jarrohlik yo'li bilan bartaraf etishda 0,025% li povidon-yod aralashmasidan foydalangan holda vitrektomiya amaliyotini bajarishning samaradorligi va xavfsizlik darajasi o'rganildi. Tekshiruvga operatsiyadan keyingi va endogen patologiya natijasida kelib chiqqan endoftalmit tashxisli 6 nafar bemorning 6 ta ko'zi jalb etildi. Operatsiya jarayonida oldingi kamera va shishasimon tana sohasi ko'rsatilgan konsentratsiyadagi povidon-yod yordamida yuvib tozalandi. Olingan natijalar barcha kuzatuvlarda yallig'lanish jarayoni tez fursatda to'xtatilib, ko'rish o'tkirligi yuqori darajada saqlab qolingani ko'rsatdi. Povidon-yod eritmasining qo'llanilishi toksik asoratlarni keltirib chiqarmadi. Mazkur uslubning arzonligi va ommabopligi uni amaliy tibbiyotga keng joriy etish imkonini beradi.

SUMMARY**TREATMENT OF ENDOPHTHALMITIS: INTRAOPERATIVE IRRIGATION WITH 0.025% POVIDONE-IODINE SOLUTION AND VITRECTOMY**

**Gayratov Azizjon Hasan o'g'li,
Abdullaeva Saida Ibragimovna,
Khodjaeva Zilolakhon Anvar kizi**

*Republican Specialized Scientific
and Practical Medical Center of Eye
Microsurgery*

gayratov.aziz615@gmail.com

Keywords: *povidone-iodine, endophthalmitis, vitrectomy, irrigation, safety.*

This study evaluated the clinical safety and efficacy of performing vitrectomy utilizing an irrigation fluid containing 0.025% povidone-iodine for managing complicated endophthalmitis. The prospective case series comprised 6 eyes of 6 patients with postoperative or endogenous intraocular infections. The surgical protocol incorporated anterior chamber flushing and vitrectomy supplemented by 0.025% povidone-iodine solution. Postoperative evaluations demonstrated rapid resolution of inflammation coupled with preserved visual acuity and an absence of adverse toxic effects. Given the broad antimicrobial spectrum and affordability of povidone-iodine, this surgical approach is recommended as a highly viable and safe intervention for treating severe intraocular infections.

УДК 616.379-008.64:577.23:615.272.4

ИЗМЕРЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Зупарова Камола Талиховна - [ORCID](#)

Ташкентский государственный медицинский университет
drkzuparova@icloud.com

Ключевые слова: *метаболический синдром, мелатонин, митохондриальный мембранный потенциал, окислительный стресс, каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, антиоксидантная защита.*

Цель исследования: Комплексное рандомизированное исследование эффектов мелатонина при коррекции экспериментального метаболического синдрома путем измерения потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$) и оценки антиоксидантного статуса.

Материалы и методы: Исследование выполнено на 48 нокаутных мышах-самцах, разделенных на три группы: 1-я – с искусственно индуцированным МС (без коррекции), 2-я – с МС и введением мелатонина, 3-я – интактная (контроль). МС моделировали с помощью длительного (3–4 недели) потребления напитка «Кока-Кола». По окончании эксперимента оценивали в ткани печени: потенциал митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$) с использованием красителя JC-1 (Red/Green ratio), а также активность ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GSH-Px) и общей супероксиддисмутазы (T-SOD). Статистическую обработку проводили непараметрическими методами.

Результаты: У животных с экспериментальным МС (группа 1) зафиксировано статистически значимое снижение митохондриального мембранного потенциала: показатель Red/Green ratio составил $3,532 \pm 0,609$ против $10,683 \pm 3,620$ в интактной группе ($p \leq 0,05$), что указывает на выраженную деполяризацию мембран. На фоне введения мелатонина (группа 2) наблюдалось частичное восстановление $\Delta\Psi_m$ – показатель увеличился более чем в 2 раза ($7,792 \pm 1,325$). Аналогичная тенденция выявлена для антиоксидантных ферментов: активность CAT, GSH-Px и T-SOD в группе МС была значимо ниже, чем в контроле ($p \leq 0,05$ – $0,001$). Применение мелатонина способствовало достоверному повышению активности всех трех ферментов, приближая их значения к уровню интактных животных.

Выводы: Экспериментальный метаболический синдром сопровождается выраженной митохондриальной дисфункцией (снижением $\Delta\Psi_m$) и угнетением антиоксидантной защиты

печени. Мелатонин демонстрирует выраженный протективный эффект, способствуя частичной нормализации митохондриального мембранного потенциала и восстановлению активности ключевых антиоксидантных ферментов (CAT, GSH-Px, T-SOD). Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения мелатонина как перспективного средства патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний.

Актуальность. Впервые термин «метаболический синдром» был предложен М. Hanefeld и W. Leonardt в 1981 г. [17], однако основоположником этого термина считается G. Reaven, который ввел термин «синдром X» в 1988 г. Он же первым представил гипотезу о том, что патогенетической основой всех патологических состояний, входящих в МС, является инсулинорезистентность (ИР).

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность достаточно широкого и вариативного ряда симптомокомплексов, для которых, даже в моноварианте, характерны высокие риски развития и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и сахарного диабета (СД) 2-типа. МС, в силу высокой распространенности и некоей размытости диагностических критериев, посвящены многочисленные международные форумы, нацеленные на достижение диагностического консенсуса его клинико- лабораторных подтверждений. Благодаря этой гармонизации, на сегодняшний день критерии диагностики МС включают в себя несколько обязательных компонентов: абдоминальное ожирение (АО), гипергликемию, два варианта дислипидемии

и артериальную гипертензию (АГ) [12, 25]. Эта диагностика предполагает выявление МС в случае наличия любых трех критериев из пяти перечисленных. При этом ряд исследователей, в диагностике МС, считает обязательным наличие АО.

Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность данных о процессах свертывании крови демонстрирует многогранную сложность этого процесса [14]. Взаимодействия между тромбоцитами, факторами коагуляции, форменными элементами крови и эндотелиальными клетками приводят к каскаду реакций, образующих кровяной сгусток, останавливающий кровотечение [19]. В последующем, чтобы предотвратить тромбоз и обтурацию сосуда, фибринолитическая система расщепляет образовавшиеся сгустки.

Большое количество исследований, посвященных проблеме нарушений гемостаза при МС, продемонстрировали выраженные гиперкоагуляционные изменения гемостатического потенциала (ГП), так наличие любого из компонентов МС увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем он усугубляется по мере увеличения компонентов МС [16]. Однако эти данные не позволяют идентифицировать вклад отдельных компонентов МС и их сочетаний в риск развития обозначенных гемостатических нарушений. МС, так как симптомокомплекс является чрезвычайно гетерогенным патологическим состоянием, реализация которого зависит от множества факторов, что затрудняет выявление триггера патологии и разработки специфической диагностики и первичной профилактики гемостатических нарушений, сопутствующих МС.

На сегодняшний день медикаментозное лечение МС является симптоматическим, а современными гайдлайнами описывается подход к коррекции его отдельных компонентов, где, с учетом их коморбидности, возможно влияние «целевой» терапии на другие составляющие синдрома. Классические подходы к терапии МС включают модификацию образа жизни и применение фармакологических средств, направленных на коррекцию отдельных компонентов: гипотензивных, гипогликемических и гиполипидемических препаратов. Однако поиск универсальных молекул, способных воздействовать на фундаментальные патогенетические механизмы – хроническое воспаление и окислительный стресс, – продолжается.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) традиционно рассматривался исключительно как регулятор циркадных ритмов. Однако накопленная за последние два десятилетия доказательная база позволяет говорить о нем как о мощном эндогенном антиоксиданте, обладающем уникальными свойствами [1, 2, 3, 7, 9, 10, 14, 16, 18, 19, 28, 31, 32, 34, 35]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства гормона эпифиза имеют большое значение для сохранения гомеостаза организма, что делает его потенциально безопасным и эффективным средством в комплексной терапии метаболических нарушений.

Цель исследования - провести комплексное рандомизированное исследование применения мелатонина при коррекции экспериментального метаболического синдрома путем измерения потенциала митохондриальной мембраны и антиоксидантного статуса.

Материалы и методы исследования. Для осуществления поставленной цели нами было отобрано 48 нокаутных мышей мужского пола в возрасте 2-3 мес для проведения физиологических экспериментов. Животные содержались в клетках с древесной подстилкой по 1-3 особи. Для поддержания стабильных условий среды клетки размещали в системе Noroit A-Box 120 (Франция) с 12-часовым световым циклом (7:00-20:00 - светлая фаза при освещении люминесцентными лампами; 20:00-7:00 - темная фаза), температурой воздуха 22-25°C, относительной влажностью 50-60%, фильтрацией воздуха через HEPA и контролируемым воздухообменом. Мыши имели свободный доступ к питьевой воде и корму для лабораторных животных.

Метаболический синдром у мышей вызывали с помощью напитка Кока-Кола продолжительностью 3-4 недели.

Все мыши были разделены на 3 группы:

1 группа - 16 мышей с искусственно созданным метаболическим синдромом (без коррекции)

2 группа - 16 мышей с метаболическим синдромом, который коррегировался с помощью мелатонина

3 группа - 16 мышей - интактные

Были определены измерение потенциала митохондриальной мембраны и определение антиоксидантного статуса.

По завершении экспериментального периода животных выводили из эксперимента под ингаляционным наркозом и извлекали печень. Ткань печени промывали охлажденным физиологическим раствором для удаления остатков крови, взвешивали и немедленно использовали для выделения митохондрий.

Выделение митохондрий проводили с использованием набора Animal Tissue/Cell Mitochondria Isolation Kit, Cat. № G3750-50T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Для каждого образца использовали 50 мг свежей ткани печени. Ткань измельчали и гомогенизировали в 1 мл предварительно охлаждённого буфера изоляции в гомогенизаторе тканей с низкотемпературной морозильной камерой (-50°C) (Кат. №: SWE-FP). Полученный гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C для удаления ядер и клеточного дебриса. Супернатант переносили в новую пробирку и повторно центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C . Далее супернатант центрифугировали при 12 000 g в течение 10 минут при 4°C для осаждения митохондрий. Образовавшийся осадок (митохондриальная фракция) аккуратно ресуспендировали в 50–100 мкл буфера для хранения митохондрий и использовали немедленно для анализа.

Концентрацию белка в митохондриальной суспензии определяли методом бицинхониновой кислоты (BCA) с использованием набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi\text{m}$) проводили с использованием набора Servicebio® JC-1 Mitochondrial Membrane Potential Assay Kit, Cat. № G1515-100T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай). Рабочий раствор JC-1 готовили согласно инструкции производителя: 2 мкл JC-1 (500×) смешивали с 900 мкл JC-1 Diluent, затем добавляли 100 мкл

JC-1 Buffer (10×) с тщательным перемешиванием в указанной последовательности.

Анализ проводили в 96-луночном планшете. В каждую лунку вносили 90 мкл рабочего раствора JC-1 и 10 мкл митохондриальной суспензии, содержащей 20 мкг белка (общий объём 100 мкл). Образцы инкубировали при 37°C в течение 20 минут в тёмных условиях. Измерения проводили немедленно после инкубации (не позднее 30 минут).

Флуоресценцию регистрировали на планшетном флуориметре Synergy™ HT Microplate Reader (BioTek Instruments, США) при следующих параметрах: зелёная флуоресценция (JC-1 мономер) – Ex 490 нм, Em 525 нм; красная флуоресценция (JC-1 агрегат) – Ex 525 нм, Em 590 нм. Результаты выражали в виде отношения интенсивности красной к зелёной флуоресценции (Red/Green ratio). Снижение показателя Red/Green свидетельствовало о деполяризации митохондрий и нарушении митохондриального мембранного потенциала.

Для биохимического анализа навеску ткани печени массой 50 мг гомогенизировали в 30 мкл RIPA-буфера на льду с последующим центрифугированием при 10 000 g в течение 10–15 минут при 4°C . Надосадочную жидкость использовали для дальнейших исследований. Концентрацию белка определяли методом BCA с последующей нормализацией ферментативной активности на мг белка.

Активность каталазы (CAT) определяли с использованием набора Servicebio® Catalase (CAT) Activity Assay Kit (Cat. No. G4307). Метод основан на разложении пероксида водорода (H_2O_2) каталазой с последующим образованием окрашенного комплекса оста-

точного H_2O_2 с молибдатом аммония, регистрируемого при 405 нм. Измерение оптической плотности проводили на планшетном ридере «ELMR-12», результаты выражали в U/мг белка.

Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли с использованием набора Servicebio® Glutathione Peroxidase (GSH-PX) Assay Kit (Cat. No. G4310). Метод основан на каталитическом окислении восстановленного глутатиона (GSH) в присутствии H_2O_2 с последующим взаимодействием остаточного GSH с DTNB и регистрацией изменения оптической плотности при 412 нм. Измерения проводили на планшетном ридере «ELMR-12», активность выражали в U/мг белка.

Активность общей супероксиддисмутазы (T-SOD) определяли с использованием набора Servicebio® Total Superoxide Dismutase (T-SOD) Activity Assay Kit (WST-1 Method, Cat. No. G4306). Метод основан на ингибировании восстановления WST-1 супероксид-анионом в присутствии SOD; интенсивность окраски регистрировали при 450 нм. После инкубации при 37 °C измеряли оптическую плотность на планшетном ридере «ELMR-12». Активность выражали в U/мг белка.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием GraphPad Prism 8.0. С учетом небольшого объема выборки преимущественно применяли непараметрические статистические методы. На диаграммах разброса (jitter plot) и в тексте данные представлены как медианы с межквартильными размахами (me, Q1–Q3). Для сравнения независимых и зависимых групп использовали критерий Манна-Уитни или Краскала-Уоллиса с последующим post-hoc-тестом Данна и

критерий Уилкоксона соответственно. Парные сравнения проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Холма-Бонферрони на множественные сравнения. Различия считали статистически значимыми при скорректированном $p < 0.05$.

Результаты исследования. Анализ потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$) в печени экспериментальных животных показал достоверные межгрупповые различия (Таблица 1, Рисунок 1).

В группе метаболического синдрома (Группа 1) значение Red/Green ratio составило $3,532 \pm 0,609$, что статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о выраженной деполяризации митохондриальной мембраны и нарушении функционального состояния митохондрий при метаболическом синдроме.

В группе метаболического синдрома на фоне введения мелатонина (Группа 2) показатель составил $7,792 \pm 1,325$. По сравнению с группой метаболического синдрома наблюдалось увеличение Red/Green ratio более чем в 2 раза, что указывает на частичное восстановление митохондриального мембранного потенциала.

В интактной группе (Группа 3) значение $\Delta\Psi_m$ составило $10,683 \pm 3,620$ и было максимальным среди исследуемых групп, отражая нормальное функциональное состояние митохондрий.

Таким образом, метаболический синдром сопровождался значительным снижением митохондриального мембранного потенциала в печени, тогда как применение мелатонина способствовало его частичной нормализации, приближая показатели к уровню интактных животных.

Таблица 1

Показатели потенциала митохондриальной мембраны (Red/Green ratio) в печени экспериментальных животных ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$; $n=3$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Потенциал митохондриальной мембраны (Red/Green ratio)	$3,532^* \pm 0,609$	$7,792 \pm 1,325$	$10,683 \pm 3,620$

* – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

Критерий Шапиро-Уилка (W) для 1 группы был равен 0,793 при $p \leq 0,05$, для 2 группы 0,798 при $p \leq 0,05$, для 3 группы 0,797 при $p \leq 0,05$. Распределение статистически значимо отклоняется от нормального.

Критерий Пирсона (χ^2) для 1 группы 0,634, для 2 группы - 0,568, для 3 группы 0,430. Для всех трёх случаев число степеней свободы $df=3$, критическое значение $\chi_{крит2}=7.815$ (при $\alpha=0.05$).

Figure 1. Mitochondrial membrane potential (Red/Green ratio)

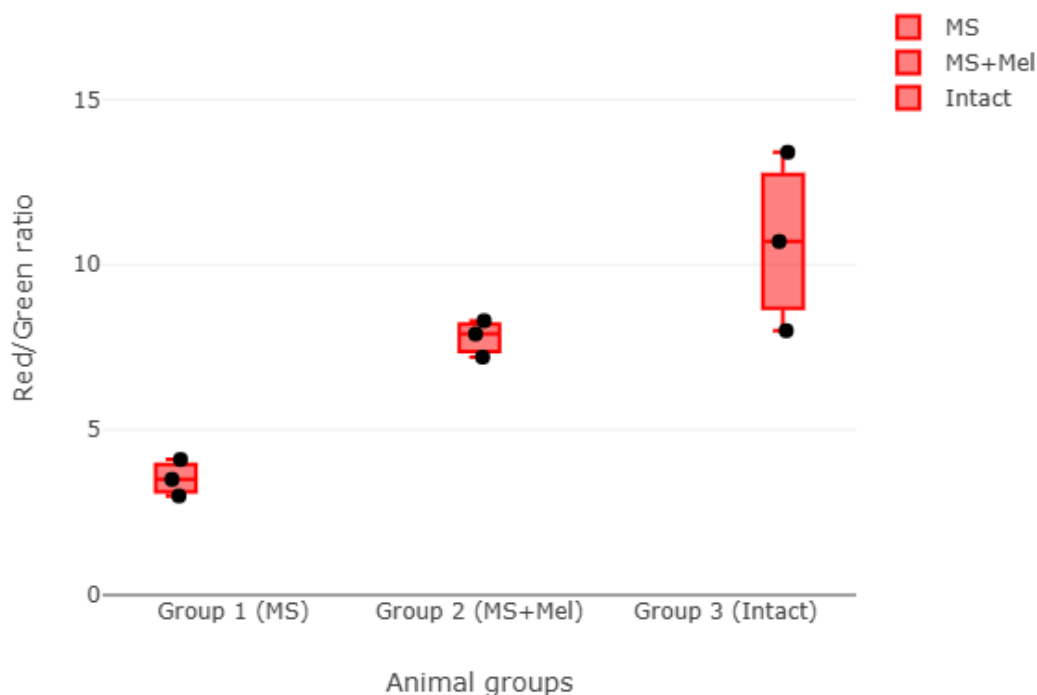


Рисунок 1. Диаграмма разброса (jitter plot) потенциала митохондриальной мембраны в представленных группах животных.

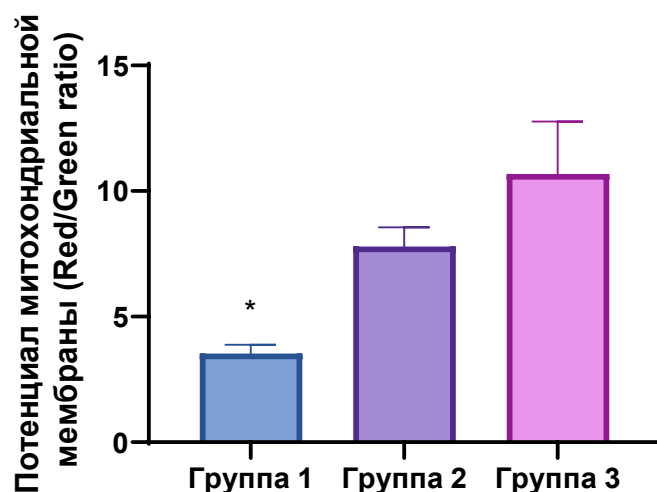


Рисунок 2. Изменение потенциала митохондриальной мембраны (Red/Green ratio) в печени экспериментальных животных разных групп ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$; $n=3$). * – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

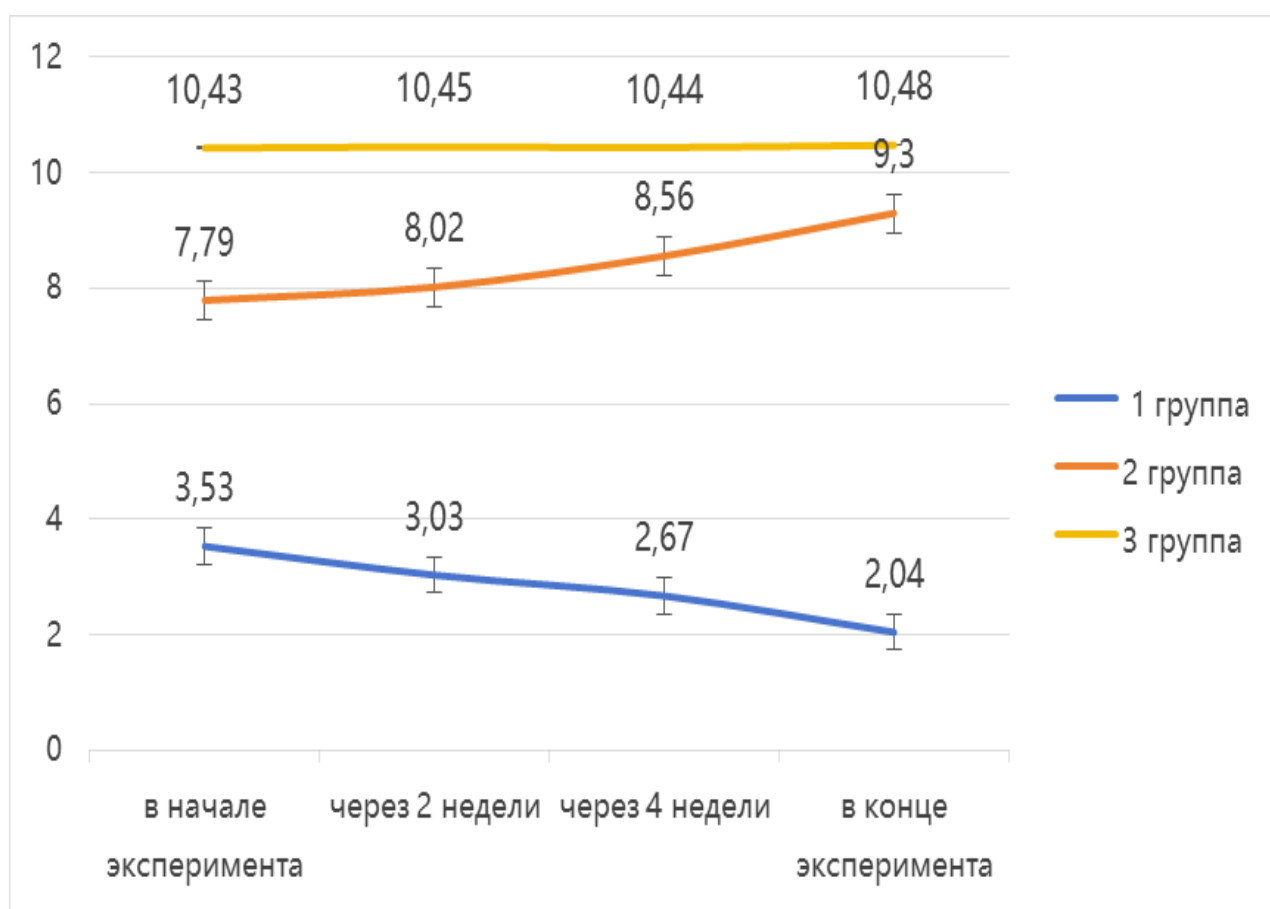


Рисунок 3. Динамика изменений потенциала митохондриальной мембраны (Red/Green ratio) в печени экспериментальных животных ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$, критерий Манна-Уинни; $n=3$)

Точное значение критерия Манна-Уитни (U) в большинстве сравнений «MS vs Intact» равно 0 благодаря полному разделению выборок (все значения патологии ниже контроля). Это минимально возможное U для выборок по 3 наблюдения, что и объясняет высокую статистическую значимость (p от 0,05 до 0,001).

Постхоковые сравнения с использованием теста Данна с поправкой Бонферрони выявили значительные различия в потенциале митохондриальной мембраны между группой 1 (MS) и группой 2 (MS+мелатонин) ($z = 2,1$, $p = 0,036$), а также между группой 1 и группой 3 (интактные) ($z = 2,5$, $p = 0,011$). Значимых различий между группой 2 и группой 3 не наблюдалось ($z = 1,6$, $p = 0,11$).

Потенциал митохондриальной мембраны достоверно разный во всех

трёх экспериментальных условиях ($p < 0.00001$, с поправкой Бонферрони $p < 0.00003$).

Как известно, при избыточном поступлении калорий адипоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофированные жировые клетки хуже снабжаются кислородом, что приводит к локальной гипоксии жировой ткани. На фоне гипоксии активируются стрессовые внутриклеточные сигнальные пути, усиливается продукция провоспалительных медиаторов и происходит привлечение макрофагов в жировую ткань. В результате жировая ткань превращается из энергетического депо в источник хронического воспаления. При ожирении повышается секреция TNF- α , IL-6, IL-1 β , лептина, хемокинов и других факторов, а воспалительный процесс особенно выражен при висцеральном типе ожирения.

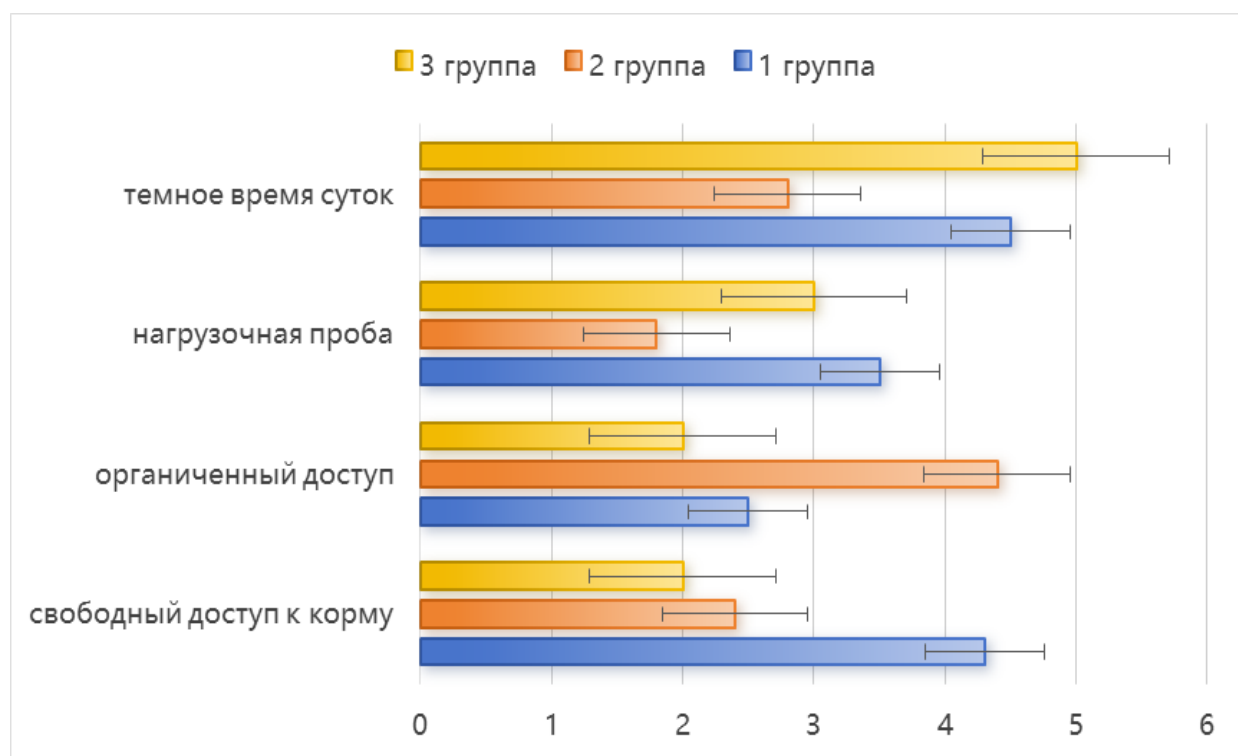


Рисунок 4. Изменение потенциала митохондриальной мембраны в зависимости от физиологических условий (критерий Краскела-Уоллиса, $N = 14,26$, $p \leq 0,001$)

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Pessayre и Fromenty (2005) показали, что при стеатозе и стеатогепатите нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливается продукция активных форм кислорода и происходит снижение мембранного потенциала, что приводит к прогрессированию клеточного повреждения [28]. Аналогично, Nassir и Ibdah (2014) в обзоре, посвящённом роли митохондрий при NAFLD, подчёркивают, что избыточная липидная нагрузка приводит к нарушению β -окисления, дисфункции электрон-транспортной цепи и снижению $\Delta\Psi_m$, что является важным звеном метаболической декомпенсации гепатоцитов [25].

Выраженное снижение Red/Green ratio в группе метаболического синдрома в настоящем исследовании полностью согласуется с этими данными и подтверждает развитие митохондриальной деполяризации в ткани печени при системных метаболических нарушениях.

Анализ активности антиоксидантных ферментов в печени экспериментальных животных выявил достоверные межгрупповые различия (Таблица 2, Рисунки 6-8).

Активность каталазы (CAT) в группе метаболического синдрома (Группа 1) составила $19,71 \pm 3,37$ U/мг белка и была статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$). В группе метаболического синдрома на фоне введения мелатонина (Группа 2) показатель увеличился до $28,46 \pm 3,71$ U/мг белка. Максимальные

значения активности CAT зарегистрированы в интактной группе (Группа 3) – $36,31 \pm 3,45$ U/мг белка. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности каталазы при метаболическом синдроме и её частичном восстановлении под влиянием мелатонина.

Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px) в группе метаболического синдрома составила $0,185 \pm 0,005$ U/мг белка и была статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,01$). В группе метаболического синдрома с мелатонином показатель увеличился до $0,235 \pm 0,018$ U/мг белка, однако оставался ниже интактных значений. В интактной группе активность GSH-Px была максимальной и составила $0,402 \pm 0,058$ U/мг белка. Данные указывают на выраженное угнетение глутатионпероксидазной системы при метаболическом синдроме и её частичную нормализацию на фоне терапии мелатонином.

Активность общей супероксиддисмутазы (T-SOD) в группе метаболического синдрома составила $0,221 \pm 0,045$ U/мг белка и была статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$). В группе метаболического синдрома с мелатонином активность увеличилась до $0,388 \pm 0,039$ U/мг белка и достоверно отличалась от показателей группы метаболического синдрома ($p \leq 0,05$), однако оставалась ниже значений интактной группы. В интактной группе активность T-SOD достигала максимальных значений – $0,589 \pm 0,262$ U/мг белка. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном снижении активности супероксиддисмутазы при метаболическом синдроме и её частичном восстановлении под действием мелатонина.

Software Version

02.06.2010

Experiment File Path:

C:\Users\Public\Documents\Experiments\20260204 JC-1.xpt

Protocol File Path:

Plate Number

Plate 2

Date

04.02.2026

Time

17:58:04

Reader Type:

Synergy HT

Reader Serial Number:

14090310

Reading Type

Reader

Procedure Details

Plate Type

96 WELL PLATE

Shake

Medium, 0:05 (MM:SS)

Read

Fluorescence Endpoint

Full Plate

Filter Set 1

Excitation: 485/20, Emission: 528/20

Optics: Top, Gain: 35

Filter Set 2

Excitation: 530/25, Emission: 590/35

Optics: Top, Gain: 35

Read Speed: Normal

Read Height: 1 mm

Set Temperature

Setpoint 37°C

Preheat before moving to next step

Layout

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													Well ID
B			BLK	BLK	SPL5	SPL5	SPL11	SPL11					Well ID
C			CTL1	CTL1	SPL6	SPL6							Well ID
D			SPL1	SPL1	SPL7	SPL7							Well ID
E			SPL2	SPL2	SPL8	SPL8							Well ID
F			SPL3	SPL3	SPL9	SPL9							Well ID
G			SPL4	SPL4	SPL10	SPL10							Well ID
H													Well ID

Results

Actual Temperature:

37

Actual Temperature:

37

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													485/20, 528/20
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
B													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
C													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
D													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
E													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
F													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
G													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20
H													Blank
													530/25, 590/35
													Blank
													485/20, 528/20

Рисунок 5. Первичные данные флуоресцентных значений (raw data) 96-луночного планшета при определении потенциала митохондриальной мембраны методом JC-1 (Synergy™ HT Microplate Reader).

Таким образом, метаболический синдром сопровождался снижением активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты печени (CAT, GSH-Px и T-SOD), тогда как применение мелатонина способствовало частично-му восстановлению ферментативной

активности, приближая показатели к уровню интактных животных. Биохимические показатели крови у животных были проанализированы на 4 и 10 сутки. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 2

Результаты активности антиоксидантных ферментов в печени экспериментальных животных ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$; $n=3$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Активность каталазы (CAT), U/мг белка	$19,71^{**} \pm 3,37$	$28,46 \pm 3,71$	$36,31 \pm 3,45$
Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px), U/мг белка	$0,185^{***} \pm 0,005$	$0,235^{**} \pm 0,018$	$0,402 \pm 0,058$
Активность супероксиддисмутазы (T-SOD), U/мг белка	$0,221 \pm 0,045$	$0,388 \pm 0,039$	$0,589 \pm 0,262$

** – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,01$).

*** – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,001$).

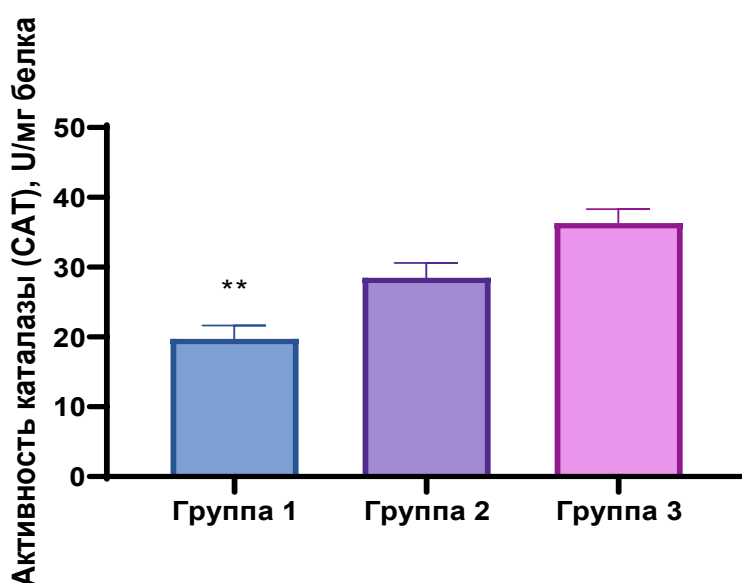


Рисунок 6. Активность каталазы (CAT) в печени экспериментальных животных разных групп ($M \pm SD$).

** – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

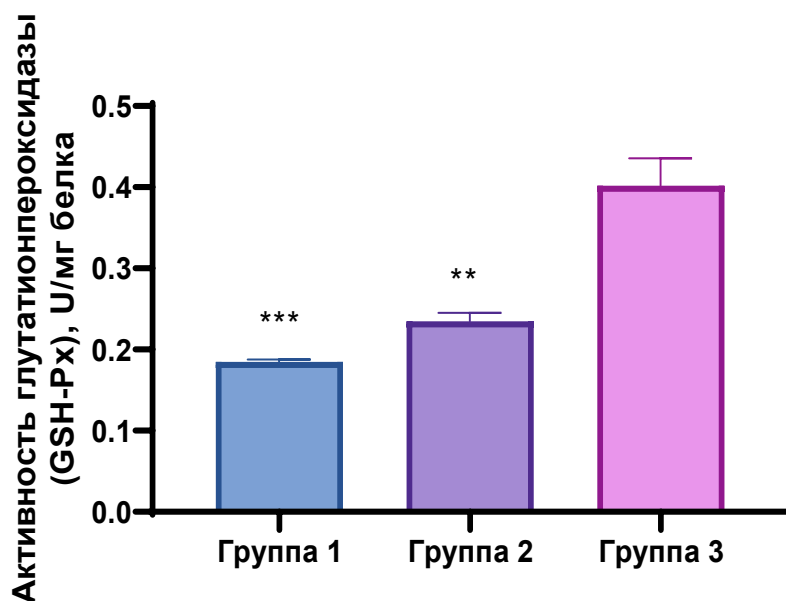


Рисунок 7. Активность глутатионпероксидазы (GSH-Px) в печени экспериментальных животных разных групп (M±SD).

*** – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$);

** – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

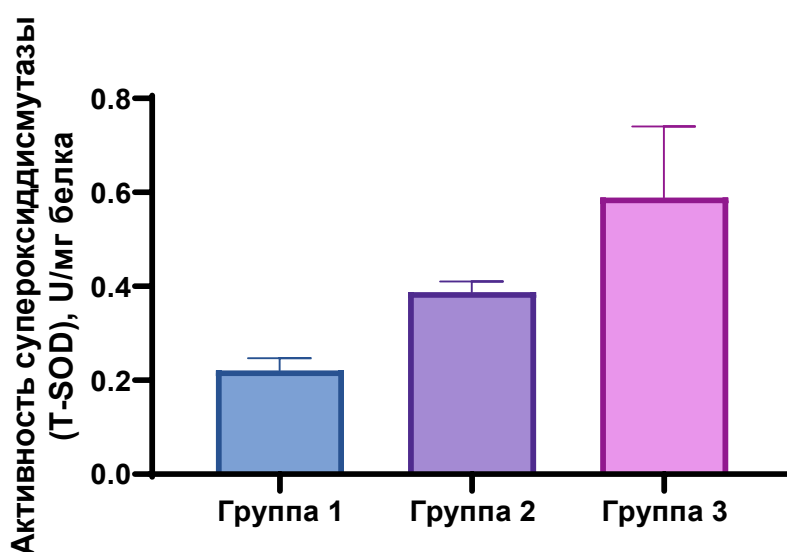


Рисунок 8. Активность общей супероксиддисмутазы (T-SOD) в печени экспериментальных животных разных групп (M±SD).

По всем трём показателям антиоксидантной системы:

Критерий Краскела-Уоллиса выявил статистически значимые различия между тремя группами ($p < 0.00001$ для всех ферментов). Попарные сравнения Манна-Уитни с поправкой Бонферрони показали, что все три группы значимо различаются между собой по каждому из показателей ($p < 0.00003$).

Активность всех ферментов (CAT, GSH-Px, T-SOD) достоверно возрастает от Группы 1 к Группе 3, что говорит о последовательной активации антиоксидантной защиты в ответ на экспериментальные условия.

Снижение активности антиоксидантных ферментов печени при метаболическом синдроме соответствует современным представлениям о роли оксидативного стресса в патогенезе NAFLD и инсулинорезистентности. Furukawa et al. (2004) показали, что при ожирении усиливается продукция активных форм кислорода и истощается антиоксидантная защита, включая SOD и каталазу, что способствует метаболическим нарушениям [13]. Videla et al. (2004) продемонстрировали снижение активности антиоксидантных ферментов и усиление липопероксидации при стеатогепатите [37]. В обзоре Nassir и Ibdah (2014) подчёркивается, что митохондриальная дисфункция и дисбаланс системы SOD–CAT–GSH-Px являются ключевыми механизмами прогрессирования жировой болезни печени [25]. Полученные в настоящем исследовании данные о снижении активности CAT, GSH-Px и T-SOD при метаболическом синдроме согласуются с этими литературными сведениями.

Обсуждение и заключение. Мембранный потенциал митохондрий ($\Delta\Psi_m$) представляет собой отрицательный заряд на внутренней стороне внутренней митохондриальной мембраны (матрикс) относительно положительно заряженного межмембранного пространства. Согласно хемиосмотической теории Питера Митчелла, $\Delta\Psi_m$ создается за счет работы комплексов электрон-транспортной цепи (ЭТЦ), которые перекачивают прото-

ны (H^+) из матрикса в межмембранное пространство [23]. Этот процесс сопряжен с переносом электронов от окисляемых субстратов (НАДН, сукцинат) к кислороду.

Величина $\Delta\Psi_m$ в функционально активных митохондриях колеблется в пределах 150–180 мВ (отрицательный внутри) [40]. Поддержание такого высокого потенциала необходимо для:

1. Синтеза АТФ: протонный градиент является движущей силой для АТФ-синтазы, которая катализирует фосфорилирование АДФ.

2. Транспорта ионов и метаболитов: $\Delta\Psi_m$ обеспечивает работу переносчиков, в частности, поглощение Ca^{2+} митохондриями через унипортер, что критически важно для кальциевой сигнализации.

3. Импорта белков: $\Delta\Psi_m$ необходим для транслокации ядерно-кодируемых митохондриальных белков через внутреннюю мембрану.

4. Регуляции продукции АФК: при умеренном снижении $\Delta\Psi_m$ (мягкое разобщение) продукция супероксид-аниона комплексами I и III снижается, что имеет протективное значение [39].

Критическим регулятором $\Delta\Psi_m$ является митохондриальная пора переходной проницаемости (mPTP) – не-селективный канал высокой проводимости, открытие которого приводит к коллапсу $\Delta\Psi_m$, набуханию митохондрий и высвобождению проапоптотических факторов (цитохром c, AIF) [38].

В физиологических условиях mPTP находится в закрытом состоянии. Открытие поры индуцируется комбинацией факторов: перегрузка митохондрий Ca^{2+} , окислительный стресс, снижение уровня АТФ, повышение концентрации неорганического фосфата.

Циклоспорин А (ингибитор mPTP) предотвращает открытие поры и коллапс $\Delta\Psi_m$, что используется в экспериментальных моделях для подтверждения участия mPTP в наблюдаемых эффектах [22].

Показано, что поддержание mPTP в закрытом состоянии требует сохранения пула восстановленного глутатиона и НАДФН, а также целостности кардиолипина – уникального фосфолипида внутренней митохондриальной мембраны, который особенно уязвим для перекисного окисления [21].

Многочисленные исследования подтверждают наличие митохондриальной дисфункции у пациентов с МС и в экспериментальных моделях этого состояния. В инсулин-чувствительных тканях (скелетные мышцы, жировая ткань, печень) выявлено снижение экспрессии комплексов дыхательной цепи, уменьшение митохондриальной биогенеза и падение эффективности окислительного фосфорилирования [5, 11, 15, 33].

Rivera Nieves A.M и соавторы (2022) подчеркивают, что снижение биоэнергетической функции митохондрий коррелирует с тяжестью гипергликемии и степенью инсулинорезистентности у пациентов с диабетом 2 типа [26]. Это наблюдение поддерживает концепцию, согласно которой митохондриальная дисфункция является не просто следствием, но и причиной метаболических нарушений.

В работе Радаевой М.В. (2008) подчеркивается, что «стрессорная реакция в норме может сопровождаться кратковременным подъемом АФК», однако при хронизации процесса запускается каскад патологических реакций [29]. Токсическое действие АФК проявляет-

ся именно при состояниях окислительного стресса, который сопровождается резкой интенсификацией свободно-радикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты.

При метаболическом синдроме формируется порочный круг: гиперинсулинемия и гипергликемия стимулируют продукцию АФК, которые, в свою очередь, усугубляют инсулинорезистентность. Как отмечают Serhiyenko V.A. с соавторами (2024), усиление окислительного стресса при МС приводит к ускоренному образованию конечных продуктов гликирования, что инициирует каскад патофизиологических сигнальных путей с образованием провоспалительных цитокинов и, таким образом, еще больше активизирует окислительный стресс [39].

Исследования последних лет показывают, что при МС страдают все звенья антиоксидантной защиты. Выявлен дисбаланс в активности ключевых антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPx) и глутатионредуктазы [4, 6, 20, 24]. Параллельно происходит накопление продуктов перекисного окисления липидов (диеновых и триеновых конъюгатов) и окислительно-модифицированных белков. Важно отметить, что абдоминальная жировая ткань сама по себе является источником провоспалительных цитокинов, что дополнительно стимулирует продукцию АФК активированными макрофагами.

Мелатонин и его метаболиты являются прямыми поглотителями большинства свободных радикалов в клетках, обладая определенной специфической аффинностью к субстратам [9]. В отличие от многих классических ан-

тиоксидантов, мелатонин эффективен в отношении наиболее токсичного гидроксильного радикала ($\bullet\text{OH}$). В обзоре Bonnefont-Rousselot D. (2010) подчеркивается амфифильная природа мелатонина, которая позволяет ему преодолевать физиологические барьеры и снижать окислительное повреждение как в липидной, так и в водной среде клетки [7].

Галано А. и Рейтер Р.Дж. (2018) предложили концепцию «каскадной защиты»: уникальность семейства мелатонина заключается в коллективном эффекте. Поскольку члены этого семейства (метаболиты) метаболически связаны, большинство из них присутствуют в живых организмах везде, где продуцируется мелатонин [14]. Таким образом, защита, обеспечиваемая мелатонином против окислительного стресса, представляет собой комбинированный антиоксидантный эффект исходной молекулы и ее метаболитов (циклический 3-гидроксимелатонин, N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин и др.). Каждая из этих молекул также обладает способностью нейтрализовать свободные радикалы, что многократно усиливает и пролонгирует защитный эффект.

Выводы. Мембранный потенциал митохондрий является интегральным показателем функционального состояния митохондрий и ключевым параметром, определяющим эффективность клеточного энергообмена, продукцию АФК и выживаемость клеток.

Клинические исследования подтверждают благоприятное влияние мелатонина на кардиометаболические факторы риска, что, вероятно, опосредовано улучшением митохондриальной функции. Дальнейшее изучение

митохондриальных механизмов действия мелатонина и оптимизация терапевтических протоколов открывают перспективы для использования этого эндогенного соединения в комплексной терапии метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний.

Современные данные убедительно демонстрируют положительное влияние экзогенного мелатонина на ключевые компоненты МС. Однако гетерогенность результатов клинических исследований диктует необходимость проведения более масштабных многоцентровых исследований с унифицированными протоколами и, возможно, пересмотром дозировок в сторону увеличения. Учитывая многофункциональность и безопасность препаратов экзогенного мелатонина, следует рассматривать возможность его применения в комплексной терапии метаболического синдрома, особенно у лиц с нарушением циркадных ритмов и у женщин в менопаузе. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов действия мелатонина, в частности его взаимодействия с сиртуинами и митохондриальными белками, открывает новые горизонты для таргетной терапии метаболических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abood S.J., Abdulsahib W.K., Hussain S.A., Ismail S.H. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome // *Scientia Pharmaceutica*. – 2020. – Vol. 88, No. 2. – 28.
2. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C. et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions // *Cellular and Molecular Life Sciences*.

- es. – 2014. – Vol. 71, No. 16. – P. 2997-3025.
3. Agahi M., Akasheh N., Ahmadvand A. et al. Effect of melatonin in reducing second-generation antipsychotic metabolic effects: a double blind controlled clinical trial // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. – 2018. – Vol. 12, No. 1. – P. 9-15.
4. Anikin D.A., Solovyeva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Free-radical oxidation as a pathogenic factor of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(3):306-316. <https://doi.org/10.14341/omet12804> [in Russian].
5. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 May;1863(5):1066-1077. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836629; PMCID: PMC5423868.
6. Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Voronkova O.V. Functional state of the glutathione system in the adipose tissue of rats with metabolic syndrome. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):99-105. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-99-105> [in Russian].
7. Bonnefont-Rousselot D., Collin F. Melatonin: action as antioxidant and potential applications in human disease and aging // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 278, No. 1. – P. 55-67.
8. Bovolini, A. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors / A. Bovolini, J. Garcia, M.A. Andrade, J.A. Duarte // *International journal of sports medicine*. – 2021. – Vol. 42. – № 3. – P. 199-214.
9. Cardinali D.P., Vigo D.E. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotector in Non-communicable Diseases: More than an Antioxidant // *Subcellular Biochemistry*. – 2024. – Vol. 108. – P. 295-321.
10. Claustrat B., Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans // *Neurochirurgie*. – 2015. – Vol. 61, No. 2-3. – P. 77-84.
11. de Mello A.H., Costa A.B., Engel J.D.G., Rezin G.T. Mitochondrial dysfunction in obesity // *Life Sciences*. – 2018. – Vol. 192. – P. 26-32.
12. Dobrowolski, P. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons/ P. Dobrowolski, A. Prejbisz, A. Kuryłowicz et al. // *Arch Med Sci*. – 2022. – Vol. 18. – №5. – P. 1133-1156.
13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Dec;114(12):1752-61. doi: 10.1172/JCI21625. PMID: 15599400; PMCID: PMC535065.
14. Galano A., Reiter R.J. Melatonin and its metabolites vs oxidative stress: From individual actions to collective protection // *Journal of Pineal Research*. – 2018. – Vol. 65, No. 1. – e12514.
15. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Vitt K.N., Andreev S.L., Muslimova E.F., Korepanov V.A., Afanasiev S.A., Gulya M.O., Syromyatnikova E.E., Vladimirova E.A., Stepanov I.V. Possibilities of diagnosis of mitochondrial dys-

function in chronic heart failure. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2024;39(3):51-57. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-3-51-57>.

16. Genario R., Cipolla-Neto J., Bueno A.A., Santos H.O. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 163. – 105254.

17. Hanefeld, M. Das metabolische syndrom / M. Hanefeld, W. Leonhardt // *Dt Gesundh Wesen*. – 1981. – Vol. 36. – P. 545–551.

18. Hayden M.R. Overview and new insights into the metabolic syndrome: risk factors and emerging variables in the development of type 2 diabetes and cerebrocardiovascular disease // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59, No. 3. – 561.

19. Hong S.H., Kim J. Melatonin and Metabolic Disorders: Unraveling the Interplay With Glucose and Lipid Metabolism, Adipose Tissue, and Inflammation // *Sleep Medicine Research*. – 2024. – Vol. 15, No. 2. – P. 70-80.

20. Korolev V.A., Sedykh A.V., Azarova Y.E., Felker E.V., Yachmeneva L.A., Korolev I.V., et al. The state of the glutathione link of the antioxidant defense of the body during fungicidal intoxication and correction with vitamin A and milk thistle. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2):75-84. doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-84 [in Russian].

21. Li X.X, Tsoi B, Li Y.F, Kurihara H, He R.R. Cardiolipin and its different properties in mitophagy and apoptosis. *J Histochem Cytochem*. 2015 May;63(5):301-11. doi: 10.1369/0022155415574818. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25673287; PMCID: PMC4409943.

22. Mishra J, Davani AJ, Natarajan GK, Kwok WM, Stowe DF, Camara AKS. Cyclosporin A Increases Mitochondrial Buffering of Calcium: An Additional Mechanism in Delaying Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. *Cells*. 2019 Sep 7;8(9):1052. doi: 10.3390/cells8091052. PMID: 31500337; PMCID: PMC6770067.

23. MITCHELL P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*. 1961 Jul 8;191:144-8. doi: 10.1038/191144a0. PMID: 13771349.

24. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X. et al. Metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state // *Antioxidants*. – 2020. – Vol. 9, No. 3. – 236.

25. Nassir F, Ibdah JA. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 May 15;15(5):8713-42. doi: 10.3390/ijms15058713. PMID: 24837835; PMCID: PMC4057755.

26. Oguntibeju O.O. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links // *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. – 2019. – Vol. 11, No. 3. – P. 45-63.

27. Olgasi, C. Hemostasis and endothelial functionality: the double face of coagulation factors / C. Olgasi, S. Assanelli, A. Cucci, A. Follenzi // *Haematologica* – 2024. – Vol. 109. – №7. – P. 2041–2048.

28. Peneva V.M., Terzieva D.D., Mitkov M.D. Role of melatonin in the onset of metabolic syndrome in women // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 6. – 1580.

29. Radaeva M.V. Activity of antioxidant enzymes under normal conditions and under oxidative stress using metabolic syndrome as an example: PhD thesis. Nizhny Novgorod, 2008. 124 p. [in Russian].

30. Rashidi, H.H. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evaluation of methods, review of literature, and future directions / H.H. Rashidi, K.A. Bowers, M. Reyes Gil // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol.21. – №4. – P. 728–743.
31. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *Journal of Pineal Research*. – 2016. – Vol. 61, No. 3. – P. 253–278.
32. Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X., Jou M.J., Galano A., Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2017. – Vol. 74, No. 21. – P. 3863–3881.
33. Sari M., Noruzi G. Editorial: Advances in mitochondria-targeting in drug development for common disorders // *Frontiers in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 15. – 1520126.
34. Serhiyenko V.A., Sehin V.B., Serhiyenko L.M., Serhiyenko A.A. Effect of melatonin on the state of oxidative stress in metabolic syndrome // *Endokrynologia*. – 2024. – Vol. 29, No. 2. – P. 162–171.
35. Serhiyenko, V.A., A.Yu. Oliinyk, Ya.I. Pavlovskiy, O.S. Kruk, and A.A. Serhiyenko. 2024. "Post-Traumatic Stress Disorder and Metabolic Syndrome: The Role of Some Antioxidants in Treatment". *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)* 20 (6):470–80. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.6.2024.1445>.
36. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens*. – 2016. – Vol. 34. – №4. – P. 613–622.
37. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Mar;106(3):261–8. doi: 10.1042/CS20030285. PMID: 14556645.
38. Wang C.H., Wang C.H., Hung P.J., Wei Y.H. Disruption of mitochondria-associated ER membranes impairs insulin sensitivity and thermogenic function of adipocytes // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2022. – Vol. 10. – 965523.
39. Xu A., Liu J., Liu P., et al. Mitochondrial translocation of Nur77 induced by ROS contributed to cardiomyocyte apoptosis in metabolic syndrome // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2014. – Vol. 446, No. 4. – P. 1184–1189.
40. Yang M., Li C., Sun L. Mitochondria-associated membranes (MAMs): A novel therapeutic target for treating metabolic syndrome // *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 28, No. 7. – P. 1347–1362.

SUMMARY**MEASUREMENT OF MITOCHONDRIAL
MEMBRANE POTENTIAL AND
DETERMINATION OF ANTIOXIDANT
STATUS IN EXPERIMENTAL METABOLIC
SYNDROME****Zuparova Kamola Talikhovna***Tashkent State Medical University*
drkzuparova@icloud.com.

Keywords: *metabolic syndrome, melatonin, mitochondrial membrane potential, oxidative stress, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, antioxidant defense.*

Experimental metabolic syndrome is accompanied by severe mitochondrial dysfunction (decreased $\Delta\Psi_m$) and suppression of the liver's antioxidant defense. Melatonin exhibits a pronounced protective effect, promoting partial normalization of mitochondrial membrane potential and restoration of the activity of key antioxidant enzymes (CAT, GSH-Px, T-SOD). These data support further study of melatonin as a promising agent for the pathogenetic treatment of metabolic syndrome and associated conditions.

REZUME**EKSPERIMENTAL METABOLIK
SINDROMDA MITOXONDRIAL
MEMBRANA POTENSIALINI O'LCHASH
VA ANTIOKSIDANT HOLATINI
ANIQLASH****Зупарова Камола Талиховна***Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*
drkzuparova@icloud.com.

Kalit so'zlar: *metabolik sindrom, melatonin, mitoxondrial membrana potentsiali, oksidlovchi stress, katalaza, glutation peroksidaza, superoksid dismutaza, antioksidant himoya.*

Ekspirimental metabolik sindrom og'ir mitoxondrial disfunktsiya ($\Delta\Psi_m$ ning pasayishi) va jigarning antioksidant himoyasini bostirish bilan birga keladi. Melatonin mitoxondrial membrana potentsialini qisman normallashtirishga va asosiy antioksidant fermentlar (CAT, GSH-Px, T-SOD) faolligini tiklashga yordam beradigan aniq himoya ta'sirini ko'rsatadi. Ushbu ma'lumotlar metabolik sindrom va unga bog'liq holatlarni patogenetik davolash uchun istiqbolli vosita sifatida melatoninni keyingi o'rganishni qo'llab-quvvatlaydi.

УДК 616-008.9:577.23:57.086.83

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Зупарова Камола Талиховна - [ORCID](#)

Ташкентский государственный медицинский университет
drkzuparova@icloud.com

Ключевые слова: *метаболический синдром, митохондриальный мембранный потенциал, JC-1, дифференциальная диагностика, ROC-анализ, мелатонин, окислительный стресс, антиоксидантные ферменты, печень, экспериментальная модель.*

Актуальность. Традиционная диагностика метаболического синдрома (МС) в клинике строится на сумме балльных критериев: окружность талии, уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), артериального давления и глюкозы натощак. Однако прямой перенос этих антропоцентричных критериев на экспериментальных животных (грызунов, данио-рерио, приматов) часто приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Основная проблема заключается в том, что МС – это не нозологическая единица с единым патогенезом, а спектр состояний от «метаболически здорового ожирения» (МЗО) до тяжелой инсулинорезистентности с липотоксическим повреждением органов [2, 8].

В проспективных когортных исследованиях 2025 года показано, что фенотип МЗО нестабилен во времени, а в качестве предикторов его конверсии в МС идентифицированы сывороточные маркёры: sST2 (soluble suppression of

tumorigenicity 2) – растворимая форма рецептора ИЛ-33, и GDF-15 (growth differentiation factor 15) – маркёр митохондриального стресса [10, 22]. Традиционная гистологическая оценка жировой ткани по наличию CLS (crown-like structures) дополняется в современных работах этими сывороточными предикторами дестабилизации адаптивного фенотипа. Их мониторинг в динамике (например, на 4-й, 8-й и 12-й неделях высокожировой диеты) позволяет зафиксировать момент перехода от «метаболически здорового» ожирения к патологическому ещё до морфологических изменений [10, 22].

Серия работ 2025 года идентифицировала роль врождённых лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) в жировой ткани [4, 7]. В висцеральном жире мышей на высокожировой диете показано, что истощение популяции ILC2 предшествует накоплению провоспалительных макрофагов M1, а активация ILC2 цитокинами (ИЛ-25, ИЛ-33) или их адаптивный перенос предотвращает формирование CLS даже при сохраня-

ющемся ожирении [4]. У мышей, дефицитных по сигнальному пути, критически важному для функционирования ILC2 (нокаут гена IL33, кодирующего ST2), наблюдается ускоренное развитие инсулинорезистентности и гипертрофии адипоцитов при высокожировой диете [4]. Примечательно, что sST2, являясь растворимой формой рецептора ИЛ-33, выступает эндогенным ингибитором сигнального пути ИЛ-33/ST2, регулирующего активность ILC2. Повышение sST2 в сыворотке отражает блокаду этого защитного пути и коррелирует с тяжестью метаболических нарушений [10]. Таким образом, ось sST2/ILC2 может служить связующим звеном между иммунной дисфункцией жировой ткани и системными проявлениями МС.

Параллельно с иммунными механизмами, центральную роль в патогенезе МС играет митохондриальная дисфункция. Митохондрии являются не только основными продуцентами АТФ, но и ключевыми регуляторами окислительно-восстановительного гомеостаза, кальциевого сигналинга и апоптоза. При избыточном поступлении свободных жирных кислот и фруктозы, характерном для МС, происходит перегрузка дыхательной цепи митохондрий, усиление продукции активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, снижение трансмембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) [6, 11]. Падение $\Delta\Psi_m$ ниже критического уровня ведёт к открытию митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP), выходу цитохрома C и запуску каспазного каскада, что является общим механизмом перехода от стеатоза к стеатогепатиту [14, 12]. GDF-15, в свою очередь, секретируется именно в ответ

на митохондриальный стресс и рассматривается как интегрированный маркер дисфункции этих органелл [22].

Флуоресцентный метод оценки $\Delta\Psi_m$ с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид) является одним из наиболее чувствительных и воспроизводимых подходов для количественной оценки функционального состояния митохондрий в эксперименте [3]. JC-1 обратимо накапливается в митохондриях в зависимости от величины мембранного потенциала: при высоком $\Delta\Psi_m$ краситель образует J-агрегаты, флуоресцирующие в красной области спектра, тогда как при деполяризации мембраны он переходит в мономерную форму с зелёной флуоресценцией. Отношение интенсивности красной флуоресценции к зелёной (Red/Green ratio) прямо пропорционально величине $\Delta\Psi_m$ и позволяет объективно судить о сохранности митохондриального аппарата клетки. Преимуществом данного метода является его применимость на свежевыделенных митохондриях, что исключает артефакты, связанные с клеточной культурой.

Несмотря на очевидную патогенетическую значимость митохондриальной дисфункции, в современной экспериментальной практике отсутствуют стандартизованные протоколы, позволяющие использовать параметры митохондрий в качестве дифференциально-диагностических критериев МС. Большинство исследований ограничиваются констатацией факта снижения $\Delta\Psi_m$, не оценивая его диагностическую точность количественно. Внедрение ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) позволяет рассчитать

площадь под кривой (AUC), определить оптимальный порог отсечения (cut-off) и вычислить операционные характеристики (чувствительность, специфичность), превращая лабораторный показатель в инструмент классификации «болен/здоров». Такой подход принципиально меняет логику экспериментальной диагностики: вместо качественного описания исследователь получает воспроизводимый алгоритм верификации фенотипа МС, не зависящий от антропометрических показателей.

Цель исследования - разработать и экспериментально обосновать алгоритм дифференциальной верификации фенотипических вариантов метаболического синдрома у лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Для осуществления поставленной цели нами было отобрано 48 нокаутных мышей мужского пола в возрасте 2-3 мес для проведения физиологических экспериментов. Животные содержались в клетках с древесной подстилкой по 1-3 особи. Для поддержания стабильных условий среды клетки размещали в системе Noroit A-Box 120 (Франция) с 12-часовым световым циклом (7:00-20:00 - светлая фаза при освещении люминесцентными лампами; 20:00-7:00 - темная фаза), температурой воздуха 22-25°C, относительной влажностью 50-60%, фильтрацией воздуха через HEPA и контролируемым воздухообменом. Мыши имели свободный доступ к питьевой воде и корму для лабораторных животных.

Метаболический синдром у мышей вызывали с помощью напитка Кока-Кола продолжительностью 3-4 недели.

Все мыши были разделены на 3 группы:

1 группа - 16 мышей с искусственно созданным метаболическим синдромом (без коррекции)

2 группа - 16 мышей с метаболическим синдромом, который коррегировался с помощью мелатонина

3 группа - 16 мышей - интактные

Были определены измерение потенциала митохондриальной мембраны и определение антиоксидантного статуса.

По завершении экспериментального периода животных выводили из эксперимента под ингаляционным наркозом и извлекали печень. Ткань печени промывали охлажденным физиологическим раствором для удаления остатков крови, взвешивали и немедленно использовали для выделения митохондрий.

Выделение митохондрий проводили с использованием набора Animal Tissue/Cell Mitochondria Isolation Kit, Cat. № G3750-50T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай) в соответствии с инструкцией производителя. Для каждого образца использовали 50 мг свежей ткани печени. Ткань измельчали и гомогенизировали в 1 мл предварительно охлажденного буфера изоляции в гомогенизаторе тканей с низкотемпературной морозильной камерой (-50°C) (Кат. №: SWE-FP). Полученный гомогенат центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C для удаления ядер и клеточного дебриса. Супернатант переносили в новую пробирку и повторно центрифугировали при 1000 g в течение 10 минут при 4°C. Далее супернатант центрифугировали при 12 000 g в течение 10 минут при 4°C для осаждения митохондрий. Образовавшийся осадок (митохондриальная фракция) аккуратно ресуспен-

дировали в 50–100 мкл буфера для хранения митохондрий и использовали немедленно для анализа.

Концентрацию белка в митохондриальной суспензии определяли методом бицинониновой кислоты (BCA) с использованием набора Pierce™ BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение потенциала митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi_m$) проводили с использованием набора Servicebio® JC-1 Mitochondrial Membrane Potential Assay Kit, Cat. № G1515-100T (Servicebio, Wuhan Servicebio Technology Co., Ltd., Китай). Рабочий раствор JC-1 готовили согласно инструкции производителя: 2 мкл JC-1 (500×) смешивали с 900 мкл JC-1 Diluent, затем добавляли 100 мкл JC-1 Buffer (10×) с тщательным перемешиванием в указанной последовательности.

Анализ проводили в 96-луночном планшете. В каждую лунку вносили 90 мкл рабочего раствора JC-1 и 10 мкл митохондриальной суспензии, содержащей 20 мкг белка (общий объём 100 мкл). Образцы инкубировали при 37°C в течение 20 минут в тёмных условиях. Измерения проводили немедленно после инкубации (не позднее 30 минут).

Флуоресценцию регистрировали на планшетном флуориметре Synergy™ HT Microplate Reader (BioTek Instruments, США) при следующих параметрах: зелёная флуоресценция (JC-1 мономер) – Ex 490 нм, Em 525 нм; красная флуоресценция (JC-1 агрегат) – Ex 525 нм, Em 590 нм. Результаты выражали в виде отношения интенсивности красной к зелёной флуоресценции (Red/Green ratio). Снижение показателя Red/Green свидетельствовало о деполяризации

митохондрий и нарушении митохондриального мембранного потенциала.

Для биохимического анализа навеску ткани печени массой 50 мг гомогенизировали в 30 мкл RIPA-буфера на льду с последующим центрифугированием при 10 000 g в течение 10–15 минут при 4 °C. Надосадочную жидкость использовали для дальнейших исследований. Концентрацию белка определяли методом BCA с последующей нормализацией ферментативной активности на мг белка.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием GraphPad Prism 8.0. С учетом небольшого объема выборки преимущественно применяли непараметрические статистические методы. Для сравнения независимых и зависимых групп использовали критерий Манна–Уитни или Краскала–Уоллиса с последующим post-hoc-тестом Данна и критерий Уилкоксона соответственно. Парные сравнения проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни с поправкой Холма–Бонферрони на множественные сравнения. Для оценки способности изучаемых параметров ($\Delta\Psi_m$, CAT, GSH-Px, T-SOD) дифференцировать экспериментальные группы применяли метод построения характеристических кривых (Receiver Operating Characteristic, ROC-анализ). Данный метод позволяет количественно оценить диагностическую точность каждого показателя и определить его пригодность в качестве дифференциального критерия метаболического синдрома в условиях эксперимента. Различия считали статистически значимыми при скорректированном $p < 0.05$.

Результаты исследований. Анализ потенциала митохондриальной мем-

браны ($\Delta\Psi_m$) в печени экспериментальных животных показал достоверные межгрупповые различия (Таблица 1, Рисунок 1).

В группе метаболического синдрома (Группа 1) значение Red/Green ratio составило $3,532 \pm 0,609$, что статистически значимо ниже по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о выраженной деполяризации митохондриальной мембраны и нарушении функционального состояния митохондрий при метаболическом синдроме.

В группе метаболического синдрома на фоне введения мелатонина (Группа 2) показатель составил $7,792 \pm 1,325$. По сравнению с группой метабо-

лического синдрома наблюдалось увеличение Red/Green ratio более чем в 2 раза, что указывает на частичное восстановление митохондриального мембранного потенциала.

В интактной группе (Группа 3) значение $\Delta\Psi_m$ составило $10,683 \pm 3,620$ и было максимальным среди исследуемых групп, отражая нормальное функциональное состояние митохондрий.

Таким образом, метаболический синдром сопровождался значительным снижением митохондриального мембранного потенциала в печени, тогда как применение мелатонина способствовало его частичной нормализации, приближая показатели к уровню интактных животных.

Таблица 1

Показатели потенциала митохондриальной мембраны (Red/Green ratio) в печени экспериментальных животных ($M \pm SD$; $p \leq 0,05$; $n=3$)

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Потенциал митохондриальной мембраны (Red/Green ratio)	$3,532^* \pm 0,609$	$7,792 \pm 1,325$	$10,683 \pm 3,620$

* – различия статистически значимы по сравнению с интактной группой ($p \leq 0,05$).

Анализ митохондриального мембранного потенциала в гепатоцитах выявил статистически значимые межгрупповые различия (критерий Краскала–Уоллиса, $p < 0,001$).

В группе 1 (МС без коррекции) показатель Red/Green ratio составил $3,532 \pm 0,609$, что было достоверно ниже, чем в группе 3 интактных животных ($10,683 \pm 3,620$; post-hoc Данна, $p < 0,001$). Снижение Red/Green ratio в 3,0 раза относительно контроля свидетельствует о выраженной деполяризации митохондриальной мембраны, характерной

для открытия митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP) и инициации апоптотического каскада в условиях оксидативного стресса, индуцированного потреблением Кока-Колы.

В группе 2 (МС + мелатонин) мембранный потенциал ($7,792 \pm 1,325$) был статистически значимо выше, чем в группе 1 ($p < 0,01$), однако оставался ниже уровня интактного контроля ($p < 0,05$). Мелатонин способствовал повышению $\Delta\Psi_m$ в 2,2 раза по сравнению с нелеченым МС, однако полного восста-

новления до контрольных значений не произошло, что указывает на частичный, но не исчерпывающий протектив-

ный эффект мелатонина в отношении митохондриальной дисфункции гепатоцитов.

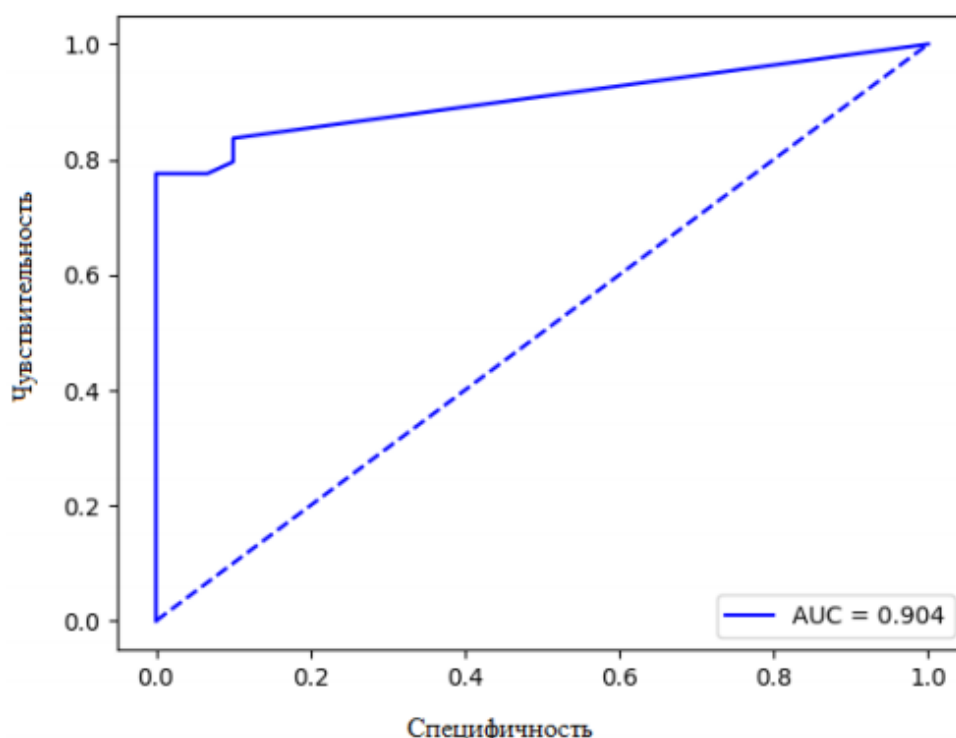


Рис. 1. Построение ROC - кривой для $\Delta\Psi m$

ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую эффективность исследуемой модели. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,904, что свидетельствует о высокой дискриминационной способности модели в отношении исследуемого признака. ROC-кривая располагается значительно выше линии случайной классификации и приближается к верхнему левому углу координат, указывая на оптимальное сочетание чувствительности и специфичности. Полученные результаты подтверждают высокую точность модели и ее потенциальную диагностическую ценность.

Критерий Шапиро-Уилка (W) для 1 группы был равен 0,793 при $p \leq 0,05$, для 2 группы 0,798 при $p \leq 0,05$, для 3 группы 0,797 при $p \leq 0,05$. Распреде-

ние статистически значимо отклоняется от нормального.

Критерий Пирсона (χ^2) для 1 группы 0,634, для 2 группы - 0,568, для 3 группы 0,430. Для всех трёх случаев число степеней свободы $df=3$, критическое значение $\chi_{крит2}=7.815$ (при $\alpha=0.05$).

Как известно, при избыточном поступлении калорий адипоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофированные жировые клетки хуже снабжаются кислородом, что приводит к локальной гипоксии жировой ткани. На фоне гипоксии активируются стрессовые внутриклеточные сигнальные пути, усиливается продукция провоспалительных медиаторов и происходит привлечение макрофагов в жировую ткань. В результате жировая ткань превращается из энергетического депо

в источник хронического воспаления. При ожирении повышается секреция TNF- α , IL-6, IL-1 β , лептина, хемокинов и других факторов, а воспалительный процесс особенно выражен при висцеральном типе ожирения.

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Pessayre и Fromenty (2005) показали, что при стеатозе и стеатогепатите нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливается продукция активных форм кислорода и происходит снижение мембранного потенциала, что приводит к прогрессированию клеточного повреждения [1]. Аналогично, Nassir и Ibdah (2014) в обзоре, посвящённом роли митохондрий при NAFLD, подчёркивают, что избыточная липидная нагрузка приводит к нарушению β -окисления, дисфункции электрон-транспортной цепи и снижению $\Delta\Psi_m$, что является важным звеном метаболической декомпенсации гепатоцитов [2].

Выраженное снижение Red/Green ratio в группе метаболического синдрома в настоящем исследовании полностью согласуется с этими данными и подтверждает развитие митохондриальной деполяризации в ткани печени при системных метаболических нарушениях.

Заключение и обсуждение. Проведённое исследование было направлено на экспериментальное обоснование дифференцированного подхода к верификации метаболического синдрома, основанного не на сумме клинических критериев, а на функциональной оценке состояния митохондрий печени –

органа, выступающего центральным звеном метаболической дезинтеграции при MC [17, 19].

Ключевым результатом работы является установление факта глубокой деполяризации митохондриальной мембраны гепатоцитов при экспериментальном MC: Red/Green ratio в группе 1 ($3,532 \pm 0,609$) был в 3,0 раза ниже, чем в интактной группе ($10,683 \pm 3,620$). Это снижение не просто статистически значимо ($p < 0,001$), но и патофизиологически однозначно: падение $\Delta\Psi_m$ ниже критического порога означает открытие митохондриальных пор переходной проницаемости (mPTP), утечку протонов, прекращение окислительного фосфорилирования и инициацию апоптотического каскада. В литературе эти события описываются как центральный механизм перехода от стеатоза к стеатогепатиту [12, 14].

Как известно, при избыточном поступлении калорий адипоциты увеличиваются в размерах. Гипертрофированные жировые клетки хуже снабжаются кислородом, что приводит к локальной гипоксии жировой ткани. На фоне гипоксии активируются стрессовые внутриклеточные сигнальные пути, усиливается продукция провоспалительных медиаторов и происходит привлечение макрофагов в жировую ткань [2]. В результате жировая ткань превращается из энергетического депо в источник хронического воспаления. При ожирении повышается секреция TNF- α , IL-6, IL-1 β , лептина, хемокинов и других факторов, а воспалительный процесс особенно выражен при висцеральном типе ожирения [8].

Митохондриальная дисфункция рассматривается как один из ключевых патогенетических механизмов ме-

таболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени [1, 6, 11, 18]. Pessayre и Fromenty (2005) показали, что при стеатозе и стеатогепатите нарушается работа дыхательной цепи митохондрий, усиливается продукция активных форм кислорода и происходит снижение мембранного потенциала, что приводит к прогрессированию клеточного повреждения [14]. Аналогично, Nassir и Ibdah (2014) в обзоре, посвящённом роли митохондрий при NAFLD, подчёркивают, что избыточная липидная нагрузка приводит к нарушению β -окисления, дисфункции электрон-транспортной цепи и снижению $\Delta\Psi_m$, что является важным звеном метаболической декомпенсации гепатоцитов [12]. Выраженное снижение Red/Green ratio в группе метаболического синдрома в настоящем исследовании полностью согласуется с этими данными и подтверждает развитие митохондриальной деполяризации в ткани печени при системных метаболических нарушениях.

Снижение Red/Green ratio в 3,0 раза по сравнению с контролем, зафиксированное в нашем эксперименте, превышает степень деполяризации, о которой сообщают многие авторы при использовании классической HFD-модели (обычно 1,5–2,0-кратное снижение). Мы связываем это с особенностями использованной модели: Кока-Кола содержит одновременно высокофруктозный сироп (активирующий липогенез *de novo* в печени) и насыщенные жиры. Сочетание двух диетогенных факторов, по-видимому, даёт синергетический эффект, ускоряя митохондриальную дисфункцию, что согласуется с данными о роли фруктозы в патогенезе NAFLD [6, 9]. Этот результат важен

для планирования будущих экспериментов: модель «Кока-Кола» позволяет получить выраженный фенотип МС в более короткие сроки (3–4 недели), чем классическая высокожировая диета.

Результаты ROC-анализа ($AUC = 0,904$) свидетельствуют, что $\Delta\Psi_m$ обладает отличной дифференцирующей способностью и может служить референсным маркёром для подтверждения МС в данной экспериментальной модели. Высокое значение $AUC (> 0,9)$ означает, что при пороговом значении Red/Green ratio, определённом по максимуму индекса Юдена, метод корректно классифицирует животное как больное или здоровое более чем в 90% случаев. Это существенно выше диагностической точности отдельных компонентов клинических критериев (например, гипергликемии натощак или гипертриглицеридемии), которые у грызунов обладают значительной вариабельностью.

Следует особо отметить, что характер распределения данных во всех трёх группах (критерий Шапиро–Уилка $W \approx 0,79$, $p \leq 0,05$) статистически значимо отклонялся от нормального. Именно это обстоятельство обосновывает наш выбор непараметрических методов (Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Данна) и применение ROC-анализа, который не требует гауссовского распределения, а опирается на ранговую классификацию. Критерий Пирсона (χ^2 от 0,430 до 0,634 при критическом 7,815) подтвердил отсутствие аномальных выбросов в выборках, что дополнительно валидирует надёжность полученных результатов.

Применение мелатонина (группа 2) привело к повышению $\Delta\Psi_m$ до $7,792 \pm$

1,325, что в 2,2 раза выше, чем в группе МС без коррекции, но всё ещё достоверно ниже интактного контроля. Это указывает на два важных обстоятельства. Во-первых, мелатонин действительно обладает митохондриопротективным действием, что согласуется с данными о его способности напрямую нейтрализовать активные формы кислорода, ингибировать открытие mPTP и активировать сиртуин-зависимые пути биогенеза митохондрий [15, 16, 20]. Тот факт, что $\Delta\Psi_m$ статистически значимо отличает группу 2 от группы 1, позволяет рекомендовать этот показатель в качестве объективного критерия эффективности антиоксидантной терапии – независимо от динамики массы тела или уровней гликемии. Во-вторых, неполное восстановление $\Delta\Psi_m$ (группа 2 vs группа 3 остаются статистически различимы) говорит о том, что монотерапия мелатонином недостаточна для полной нормализации митохондриальной функции при уже развившемся МС. Это обосновывает дальнейший поиск комбинированных схем коррекции и одновременно подтверждает чувствительность $\Delta\Psi_m$ к остаточной дисфункции.

В актуальности работы мы обсуждали данные 2025 года о роли sST2 и GDF-15 как предикторов конверсии «метаболически здорового» ожирения в МС. Хотя в настоящем исследовании мы не измеряли сывороточные уровни этих маркёров, полученная нами динамика $\Delta\Psi_m$ позволяет предложить патофизиологическую гипотезу для будущих исследований. Известно, что GDF-15 является белком митохондриального стрессового ответа, секретруемым при нарушении целостности мембраны митохондрий [22]. Можно

предположить, что зафиксированная нами деполяризация митохондриальной мембраны в гепатоцитах (снижение Red/Green ratio) является тем самым триггером, который запускает выброс GDF-15 в кровоток, сигнализируя о переходе от адаптивного ожирения к патологическому.

Аналогично, sST2 – растворимая «ловушка» для ИЛ-33 – отражает степень истощения сигнального пути, критичного для функционирования ILC2 в жировой ткани [4, 7, 10]. Поскольку в нашей модели использовалась Кока-Кола, содержащая фруктозу, которая, как показано в литературе, более выраженно активирует висцеральное ожирение и системное воспаление, чем эквивалентная калорийность из жиров, мы предполагаем, что измерение sST2 в сочетании с $\Delta\Psi_m$ могло бы стать мощной дифференциальной панелью: $\Delta\Psi_m$ отражает печёночный компонент МС, а sST2 – адипозно-иммунный. Это направление заслуживает отдельного исследования.

Таким образом, включение $\Delta\Psi_m$ в экспериментальный протокол позволяет решить три дифференциально-диагностические задачи одновременно: верифицировать наличие МС (AUC > 0,9 vs интактный контроль); оценить эффект терапии (сравнение «леченые vs нелеченые»); определить полноту восстановления (сравнение «леченые vs интактные»). Именно это трёхэтапное разграничение и составляет суть предлагаемого дифференциального подхода [5, 13, 21].

Выводы:

1. Экспериментальный метаболический синдром, индуцированный 4-недельным потреблением Кока-Колы у мышей, характеризуется выра-

женной деполяризацией митохондриальной мембраны гепатоцитов: Red/Green ratio снижается в 3,0 раза относительно интактного контроля ($3,532 \pm 0,609$ vs $10,683 \pm 3,620$; $p < 0,001$), что свидетельствует о глубокой митохондриальной дисфункции как центральном звене патогенеза.

2. Показатель митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), оценённый методом JC-1, обладает отличной дифференцирующей способностью в отношении верификации МС в эксперименте: AUC по данным ROC-анализа составляет 0,904, что существенно превышает порог клинически значимой классификации (0,8) и обосновывает включение данного параметра в дифференциально-диагностический алгоритм.

3. Применение мелатонина оказывает частичный протективный эффект в отношении митохондриальной дисфункции: $\Delta\Psi_m$ возрастает в 2,2 раза по сравнению с нелеченым МС, однако не достигает уровня интактных животных, что указывает на необходимость комбинированных схем коррекции и одновременно подтверждает чувствительность $\Delta\Psi_m$ как инструмента мониторинга эффективности терапии.

4. Предложенный дифференциальный подход, основанный на функциональной оценке митохондрий печени, позволяет преодолеть ограничения «суммы балльных критериев» и объективизировать стадию метаболических нарушений в эксперименте независимо от антропометрических показателей.

5. Перспективным направлением дальнейших исследований является создание комбинированной диагностической панели, объединяющей $\Delta\Psi_m$

с сывороточными маркерами дестабилизации метаболически здорового ожирения (sST2, GDF-15), что позволит разграничивать адаптивные и патологические фенотипы на доклиническом этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Begriche K., Massart J., Robin M.A. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 1497–1507. doi:10.1002/hep.26226.
2. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 163–177. doi:10.1016/j.beem.2013.02.005.
3. Brand M.D., Nicholls D.G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells // *Biochemical Journal*. – 2011. – Vol. 435, № 2. – P. 297–312. doi:10.1042/BJ20110162.
4. Cardoso F., Klein Wolterink R.G.J., Godinho-Silva C. et al. Neuro-mesenchymal units control ILC2 and obesity via a brain-adipose circuit // *Nature*. – 2025. – Vol. 637, № 8046. – P. 479–488. doi:10.1038/s41586-024-08243-y.
5. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 908–922. doi:10.1038/s41591-018-0104-9.
6. Fromenty B., Roden M. Mitochondrial alterations in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes // *Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 82, № 2. – P. 345–362. doi:10.1016/j.jhep.2024.10.015.
7. Hildreth A.D., O'Sullivan T.E. Tissue-resident innate lymphoid cells in metabolic homeostasis and disease // *Nature Reviews Immunology*. – 2025. – Vol. 25, №

1. – P. 42–58. doi:10.1038/s41577-024-01075-z.
8. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders // *Nature*. – 2017. – Vol. 542, № 7640. – P. 177–185. doi:10.1038/nature21363.
9. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K. et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis // *Cell Metabolism*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 739–746. doi:10.1016/j.cmet.2015.04.004.
10. Liu Z., Zhang H., Wu T. et al. Soluble ST2 is associated with metabolic syndrome and its components in a Chinese community population // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2025. – Vol. 35, № 3. – P. 103756. doi:10.1016/j.numecd.2024.103756.
11. Mantena S.K., King A.L., Andringa K.K. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol- and obesity-induced fatty liver diseases // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 1259–1272. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.029.
12. Nassir F., Ibdah J.A. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 8713–8742. doi:10.3390/ijms15058713.
13. Perry R.J., Samuel V.T., Petersen K.F., Shulman G.I. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature*. – 2014. – Vol. 510, № 7503. – P. 84–91. doi:10.1038/nature13478.
14. Pessayre D., Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 928–940. doi:10.1016/j.jhep.2005.03.004.
15. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *Journal of Pineal Research*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 253–278. doi:10.1111/jpi.12360.
16. Reiter R.J., Sharma R., Tan D.X. et al. Melatonin and mitochondrial function: new insights for the prevention and treatment of metabolic diseases // *Journal of Pineal Research*. – 2025. – Vol. 78, № 1. – P. e70002. doi:10.1111/jpi.70002.
17. Samuel V.T., Shulman G.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases // *Cell Metabolism*. – 2018. – Vol. 27, № 1. – P. 22–41. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.002.
18. Spinelli J.B., Haigis M.C. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism // *Nature Cell Biology*. – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 745–754. doi:10.1038/s41556-018-0124-1.
19. Sunny N.S., Parks E.J. Hepatic mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // *Annual Review of Nutrition*. – 2025. – Vol. 45. – P. 201–225. doi:10.1146/annurev-nutr-062424-013456.
20. Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J. Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 2124. doi:10.3390/ijms17122124.
21. Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 32–42. doi:10.1038/nrgastro.2016.147.
22. Wang Y., Chen J., Li X. et al. Growth differentiation factor 15 is associated with metabolic syndrome and incident type 2 diabetes: a prospective cohort study // *Cardiovascular Diabetology*. – 2025. – Vol. 24, Article 112. doi:10.1186/s12933-025-02645-2.

SUMMARY**FEATURES OF A DIFFERENTIAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF METABOLIC SYNDROME IN EXPERIMENTAL CONDITIONS****Zuparova Kamola Talihovna***Tashkent State Medical University*
drkzuparova@icloud.com

Keywords: *metabolic syndrome, mitochondrial membrane potential, JC-1, differential diagnosis, ROC analysis, melatonin, oxidative stress, antioxidant enzymes, liver, experimental model.*

This article explores the development and experimental validation of a differential diagnostic approach for metabolic syndrome (MS) based on liver mitochondrial function. The authors propose a differential algorithm that allows not only to confirm the presence of MS but also to evaluate the effectiveness of therapy and the degree of restoration of mitochondrial function. A promising direction is the development of a combined panel including the serum markers sST2 and GDF 15 to differentiate adaptive and pathological phenotypes at the preclinical stage.

REZUME**EKSPERIMENTAL SHAROITLARDA METABOLIK SINDROM TASHXISINI QO'YISHGA DIFFERENSIAL YONDASHUVNING XUSUSIYATLARI****Zuparova Kamola Talihovna***Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*
drkzuparova@icloud.com

Kalit so'zlar: *metabolik sindrom, mitoxondrial membrana potentsiali, JC-1, differentsial tashxis, ROC tahlili, melatonin, oksidlovchi stress, antioksidant fermentlar, jigar, eksperimental model.*

Ushbu maqolada jigar mitoxondrial funktsiyasiga asoslangan metabolik sindrom (MS) uchun differentsial diagnostika yondashuvini ishlab chiqish va eksperimental tasdiqlash o'rganiladi. Mualliflar nafaqat MS mavjudligini tasdiqlash, balki terapiya samaradorligini va mitoxondrial funktsiyani tiklash darajasini baholash imkonini beruvchi differentsial algoritmnini taklif qilishadi. Klinikgacha bo'lgan bosqichda adaptiv va patologik fenotiplarni farqlash uchun sST2 va GDF 15 zardob markerlarini o'z ichiga olgan birlashtirilgan panelni ishlab chiqish istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

УДК: 613.6.027; 613.64; 613.62

**«АТЕРОКЛЕФИТ БИО» ФИТОПРЕПАРАТИНИНГ ЕР ОСТИ КОН
ИШЧИЛАРИ ШАХСЛАР ҚОН ЗАРДОБИ БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИГА
ТАЪСИРИ САМАРАДОРЛИГИ**

**Иманов Фуркат Ералиевич - [ORCID](#);
Хамракулова Мукаддасхон Аскарловна - [ORCID](#);**

*Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий тадқиқот институти
(Тошкент, Ўзбекистон)
mukaddas-khamrakulova@mail.ru
imanovfurkat3@gmail.com*

Калит сўзлар: Атероклефит БИО, биологик фаол қўшимча, липид алмашинуви, триглицеридлар, липопротеид (а), бетта-липопротеидлар, юқори зичликдаги липопротеидлар, самарадорлик.

Тадқиқотларда қизил себарга, диоскорей экстрактлари, аскорбин ва никотин кислоталари, шунингдек дўланагули ва барги экстрактларини ўз ичига олган биологик фаол қўшимча «Атероклефит БИО»нинг ер ости шароитида физик, кимёвий омиллар, жисмоний зўриқиш таъсирида меҳнат қилувчи ишчилар организмидаги липидлар алмашинувга таъсири ўрганилди. Тадқиқот натижалари биологик фаол қўшимчалар қўлланилганда липид алмашинуви кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшилади ва умумий холестерин, липопротеидлар, триглицеридлар, β-липопротеидлар, липопротеид (а) миқдорининг меъёрлашишига, серотонин ва гистамин даражаларининг меъёрлашиши юрак қон-томир тизимини самарали шакллантиришга хизмат қилиши аниқланди. Олинган натижалар «Атероклефит БИО» биологик фаол қўшимчасининг организмда триглицеридлар, липопротеид (а),

бетта-липопротеидлар ва юқори зичликдаги липопротеидлар камайиши билан самарадорлигини тасдиқланди.

Кириш. Юрак-қон томир тизими касалликлари меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида энг кўп учрайдиган ва оғир оқибатларга олиб келадиган касалликлардан бири ҳисобланади. Айниқса, тоғ-қон саноати соҳасида, жумладан ер ости қонларда меҳнат қилаётган ходимлар орасида бу турдаги касалликлар кенг тарқалган [7]. Юрак-қон томир тизими касалликлари оғир кечиши, асоратлари ва эрта ўлим ҳолатлари билан ажралиб туради. Ушбу касалликлар натижасида ишчи аҳолининг меҳнат қobiliяти пасаяди, ногиронлик ҳолатлари кўпайиши кузатилади [3, 8]. Жаҳонда олиб борилаётган тадқиқотлар шунга далолат берадики, оғир меҳнат шароитида фаолият юритаётган шахслар орасида юрак-қон томир касалликлари сони тобора ортиб бормоқда. Бу, аввало, иш жойидаги бир қатор сал-

бий омиллар билан боғлиқ: жисмоний зўриқиш, доимий мажбурий ҳолатда ишлаш, оғир юк кўтариш, ишлаб чиқариш чанги, тебраниш ва юқори шовқин даражалари шулар жумласидандир [2, 4]. Мазкур омиллар инсон организмига мунтазам равишда таъсир кўрсатиб, саломатликда жиддий ўзгаришларга сабаб бўлади. Жаҳонда ер ости конлари ишчиларининг меҳнат шароитини гигиеник баҳолаш ва ишчиларда юрак-қон томир касалликлари профилактик чораларини ишлаб чиқиш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда [1, 5]. Бу борада ер ости конлари ишчиларининг меҳнат шароитлари ва меҳнат муҳити хусусиятларига комплекс гигиеник баҳолашни амалга ошириш ҳамда юрак-қон томир тизими касалликларининг шаклланишига салбий таъсир кўрсатувчи ишлаб чиқариш омилларининг таъсирини, шунингдек касаллик тузилмаси ҳамда сабаб-оқибат алоқаларини, ер ости конлари ишчиларида юрак-қон томир патологиясининг ривожланиши ва оғирлашишининг олдини олиш мақсадида эрта ташхис қўйиш учун энг информатив клиник-функционал ва биокимёвий мезонларни ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда [6].

Тадқиқот мақсади. тоғ-кон саноати корхоналарида фаолият юритувчи ишчиларда юрак-қон томир тизими касалликларини профилактика қилишда “Атероклефит БИО” биологик фаол қўшимчанинг самарадорлигини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот Ангрен шахридаги Ангрен кон бошқармасининг (АКБ) 4 та конида (Разведочная, Қайрағоч, Семгурон, Самархуш) ер ости бўлинмаларидаги 649 нафар ишчининг меҳнат шароитлари ва соғлиги ҳолати ўрганилди. Ишчилар асосий касб гуруҳларига бўлинганда: лаҳимчилар, юкларни ортиш ва етказиб бериш машинаси машинистлари, портлатувчилар, маҳкамловчилар, бурғулаш қурилмаси машинистлари ва ер ости кончилари. Ишчиларнинг саломатлик ҳолати чуқурлаштирилган тиббий кўриклар, лаборатория-биокимёвий таҳлиллар ва функционал диагностика усуллари ёрдамида баҳоланди. Тадқиқот натижалари асосий касб гуруҳлари ҳамда назорат гуруҳи (административ ходимлар) билан таққосланди. Юрак-қон томир тизими фаолиятини ташхислаш учун асосий гуруҳдаги шахслардан 433 нафар зарарли касб эгалари танлаб олинди.

Комплекс клиник ва лаборатория-диагностик текширув қуйидагиларни ўз ичига олган: мутахассислар: кардиолог, терапевт томонидан текширилганда юрак-қон томир тизими ҳолатини баҳолаш. Клиник текширув ЎзР ССВ СГКК ИТИ нинг диспансер бўлими мутахассислари томонидан ўтказилди.

Биокимёвий текширув (умумий холестерин, юқори зичликдаги липопротеидлар, триглицеридлар, β -липопротеидлар, липопротеид (а), қон зардобдаги паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛП) ва жуда паст зичликдаги липопротеидлар (ЖПЗЛП) ва атерогенлик индекси) - 2658 та текширув ўтказилган; Липид алмашинуви ҳолатини баҳолаш учун умумий холестерин, триглицеридлар ва β -липопротеидлар, липопротеид (а) ўрганилди, шунинг-

дек, юрак-қон томир тизими касалликлари учун интеграл хавф мезони бўлган атерогенлик индекси (ИА=ХС-ЮЗЛП/ЮЗЛП) ҳисоблаб чиқилди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш усуллари қўлланилиб, профилактик тадбирлар самарадорлиги баҳоланди.

Натижалар ва муҳокама. Ер ости шароитларида узоқ муддат ишловчи кончиларда ишлаб чиқариш омиллари таъсирида турли аъзо ва тизимлар фаолиятида ўзгаришлар юзага келади. Жумладан, нафас олиш, юрак-қон томир, нерв ва ҳаракат тизимлари фаолиятида бузилишлар кузатилади, бу ўз навбатида организмнинг асосий алмашинув жараёнларини издан чиқариши мумкин. Ер ости шароитида ишловчи кончиларда айниқса бронхопульмонар ва юрак-қон томир тизимларининг сезувчанлиги ошади, бу эса липид алмашинувининг бузилишига олиб келади.

Шунинг учун юрак-қон томир касалликларини даволаш, олдини олиш муаммолари муҳим аҳамиятга эга. Ушбу тадқиқотда биз организмга зарarli таъсир кўрсатмайдиган ўсимлик асосида тайёрланган препаратларни – фитопрепаратларни ўргандик. Ер ости кончиларининг липид алмашинуви кўрсаткичларини таҳлил қилиш орқали «Атероклефит БИО» нинг таъсири ўрганилди. Унинг таркиби қизил себарга, диоскорейя экстрактлари, аскорбин ва никотин кислоталари, шунингдек дўлана гули ва барги экстрактларини ўз ичига олади.

Тадқиқот давомида кончиларга 30 кун давомида кунига 150 мл дан 3 марта «Атероклефит БИО» берилди. Тадқиқот учун қон намуналари препарат қабул қилишдан олдин ва кейин олинган.

Тадқиқот натижалари шунини кўрсатдики, «Атероклефит БИО» липид алмашинуви кўрсаткичларини сезиларли даражада меъёрлаштиришга ёрдам берди. «Атероклефит БИО» биологик фаол қўшимча таъсири қон таркибининг умумий холестерин, β-липопротеидлар, триглицеридлар, липопротеид (а), юқори ва паст зичликдаги липопротеидлар кўрсаткичларига ижобий таъсир кўрсатди. Ушбу натижалар препаратнинг органик тизимлар фаолиятини нормаллаштиришга ва эрта профилактика чораларини амалга оширишга хизмат қилиши мумкинлигини кўрсатди.

Бу ҳолат ишлаб чиқариш омиллари таъсирини камайтириш ва эрта даволаш чораларини қўллашда муҳим аҳамиятга эга.

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, «Атероклефит БИО» препаратининг таъсири натижасида, иккинчи гуруҳда умумий холестерин миқдори назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган. Шунингдек, препаратни қабул қилишдан кейин триглицеридлар миқдори 0,42 ммоль/л га камайгани аниқланди. Бу ҳолат, ишлаб чиқариш шароитларида, хусусан ер ости конларда ишловчи шахсларда қон таркибидаги липид алмашинуви жараёнларига таъсир кўрсатишга қодир эканлигини кўрсатди.

Тадқиқотлар давомида, «Атероклефит БИО» препаратини ишлаб чиқариш шароитларидаги кончиларга тадбиқ қилиш орқали липид алмашинувининг бир қатор кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Мазкур ҳолат, фаол моддаларнинг организмга таъсирини янги йўллар билан меъёрлаштиришнинг самарадорлигини кўрсатади. Бунда, препаратни қабул қилишдан ол-

динги кўрсаткичларга нисбатан триглицеридлар миқдори 21,2% га камайган, шунингдек липопроteid (а) миқдори 3,2% га, бетта-липопроteidлар миқдори эса 27% га камайгани қайд этилди. Натижалар, шунингдек, юқори зичликдаги липопроteidлар миқдорининг 8,6% га камайишини ҳам кўрсатди.

Қолаверса, умумий холестерин миқдори 23,2% га камайиши ҳам, «Атероклефит БИО» нинг ишлаб чиқариш омилларининг салбий таъсирини камайтиришга қодирлигини исботлайди. Бу кўрсаткичлар ишлаб чиқариш шароитларидаги касб касалликлари профилактикасида янги дори воситалари-

нинг самарадорлигини намоён этди. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ушбу фитопрепарат қон таркибидаги липидлар алмашинувига ижобий таъсир кўрсатади, бу эса юрак-қон томир тизимининг соғлом ишлашини таъминлашга ёрдам берди.

Шунингдек, «Атероклефит БИО» нинг антиатерогеник таъсири, организмнинг метаболитик ҳолатини тўғрилашга ва эрта даволашга қаратилган самарали восита эканлиги аниқланган. Ушбу натижалар препаратнинг организмдаги биохимик жараёнларни мувозанатлаштиришда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

1-жадвал

**Ер ости конларида ишловчи ҳамда «Атероклефит БИО»
препаратини қабул қилган кончиларнинг қон зардобидagi биокимёвий
кўрсаткичлар ($M \pm m$)**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи (н-80)	Ишчилар (н-265) БАД қабул қилишдан олдин	Ишчилар, БАД қабул қилгандан сўнг (н-148)	P_{2-3}	P_{2-4}	P_{3-4}
1	2	3	4	5	6	7
Умумий холестерин (ммоль/л)	4,82±0,04	7,22±0,05	6,1±0,07	0,001	0,001	0,001
Зичлиги юқори липопроteidлар (ммоль/л)	1,5±0,02	1,35±0,03	1,48±0,02	0,001		0,001
Триглицеридлар (ммоль/л)	1,05±0,03	1,98±0,04	1,56±0,05	0,001	0,001	0,001
β-Липопроteid (ммоль/л)	2,7±0,03	3,81±0,02	3,09±0,10	0,001	0,001	0,001
Липопроteid (а) (мг/дл)	15,5±0,3	21,2±1,66	16,2±0,75	0,01		0,01
Зичлиги жуда паст липопроteidлар (ммоль/л)	0,52±0,01	1,14±0,01	0,87±0,03	0,001	0,001	0,001
Зичлиги паст липопроteidлар (ммоль/л)	2,3±0,06	4,54±0,20	3,24±0,08	0,001	0,001	0,001

Шунга кўра, тадқиқотлар натижалари ҳайвонларда физик омилларнинг узоқ муддатли таъсири натижасида патогенетик ўзгаришларни аниқлаш ва таҳлил қилиш имконини берди.

Бу ўзгаришлар организмнинг биокимёвий алмашинув жараёнларида, айниқса, оқсиллар, нуклеин кислота-лари, липидлар ва углеводлар алмашинувидаги бузилишларнинг аниқ индикацияларини ташкил этди. Ушбу жараёнларни тиклашга қаратилган чора-тадбирлар ишлаб чиқилди, бу эса ишчиларнинг иш шароитидаги салбий омиллар таъсирини камайтиришда муҳим аҳамият касб этади.

Амалий тадқиқотлар шунга ишора қилдики, физик омилларнинг таъсирида ишчиларнинг қон биокимёвий кўрсаткичларида ва функционал ҳолатларида сезиларли ўзгаришлар кузатилган. Бу ўзгаришлар асосан биомембраналарнинг структураси ва функциясининг бузилиши, шунингдек, ферментлар фаолияти, энергия ишлаб чиқариш жараёнлари, метаболик алмашинув ва организмнинг ҳимоя реакциясининг бузилиши билан боғлиқ.

Ишчиларнинг қондаги биокимёвий кўрсаткичларининг ўзгариши турли физик омиллар ва уларнинг таъсир муддатига боғлиқ бўлган ҳолатларнинг индикатори сифатида хизмат қилади.

Физик омиллар организмда углевод алмашинувида ҳам таъсир кўрсатади, бунинг натижасида гликоген, пируват ва сут кислоталарининг миқдорлари ўзгариб, уларнинг концентрацияси турли даврларда турлича ўзгариши аниқланди. Буларнинг барчаси метаболизмнинг бузилишига ишора қилади ва бу таъсирлар физиологик ўзгаришлар ва жисмоний стресс натижасида ривожланиши мумкин.

Шу билан бирга, тадқиқотлар шуни кўрсатдики, физик омиллар таъсиридаги асосий метаболик ўзгаришлар орасида холинэстераза фаолиятининг пасайиши, ацетилхолин миқдорининг ошиши ва фенилаланин ҳамда гистаминнинг декарбоксилланиш даражасининг ошиши кузатилмоқда. Бунинг натижасида, организмда нерв ва эндокрин тизимларининг ўзаро таъсирида бузилишлар ривожланиши мумкин.

Бироқ, «Атероклефит БИО» биологик фаол қўшимчаси қўлланилганда, қон ва тўқималарда молекулалар кислотаси ва гликоген миқдори камайгани аниқланди. Бу препаратнинг физик омиллар таъсиридаги метаболик бузилишларни тўғрилашга қодирлигини кўрсатади. Маълумотларга кўра, бу препарат организмдаги энергетик жараёнларни нормаллаштиришга ёрдам бериб, трикарбон кислоталари циклини фаоллаштиради. Шунингдек, холинэстераза, сукцинат дегидрогеназа (СДГ) ва глутамат дегидрогеназа (ГДГ) фаоллигини тиклашга ва серотонин ҳамда гистамин миқдорини нормал ҳолатга яқинлаштиришга имкон яратди.

Натижада, «Атероклефит БИО» препарати организмдаги пластик жараёнлар учун керакли энергия ишлаб чиқаришни таъминлашга кўмаклашди. Бу ҳолат организмнинг метаболик ва физиологик қувватини тиклаш, шунингдек, ишчиларнинг юрак-қон томир тизими фаолиятини яхшилашга мусбат таъсир кўрсатди.

Хулоса.

1. «Атероклефит БИО» препаратини ер ости кончиларда қўллаш натижасида липид алмашинуви кўрсаткичлари сезиларли даражада яхшилади. Хусусан, триглицеридлар 21,2%, липопро-теид (а) – 3,2%, бетта-липопротеидлар

– 27% ва юқори зичликдаги липопротеидлар – 8,6% га камайиши унинг самарадорлигини тасдиқлайди.

2. Кон саноати ишчиларида “Атеросклероз БИО” биологик фаол қўшимчасини дамлама шаклида 150 мл дан кунига 3 маҳал 30 кун давомида қўллаш ишчилар организмида биокимёвий жараёнлар (умумий холестерин, липопротеидлар, триглитсеридлар, атерогенлик кўрсаткичи) ўзгаришига ижобий таъсир кўрсатиши, юрак-қон томир тизими фаолиятини меъёрлаштириши ҳамда моддалар алмашинуви бузилишларини тузатишда самарали эканлиги исботланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Власова Н. В., Масягутова Л. М., Аралбаев Х. Ф., Хайруллин Р. У., Иванова Р. Ш. Изменения гематологических показателей у работников горнодобывающей промышленности // Медицина труда и промышленная экология. Москва. 2020. №2. - С. 21-28.
2. Лапко И. В. Влияние вибрации, шума, физических нагрузок и неблагоприятного микроклимата на показатели углеводного обмена у рабочих горнодобывающих предприятий и машиностроения // Медицина труда и промышленная экология. – Москва, 2014. - №7. - С. 32-36.
3. Липатова Л. В., Измайлова О. А. Профилактика кардиоваскулярно-го риска у горнорабочих // Медицина труда и промышленная экология. №3. 2016. - С. 34-36.
4. Мелентьев А. В. Основные подходы к профилактике нарушения здоровья у рабочих при контакте с физическими факторами // Медицина труда и промышленная экология. 2020. 60(11) - С. 827-829.
5. Ракитский В. Н., Липатова Л. В., Измайлова О. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у работников предприятий горнодобывающей промышленности // Коллектив авторов. 2016. - С. 10-12.
6. Устинова О. Ю., Власова Е. М., Лужецкий К. П., Ивашова Ю. А., Белицкая В. Э. Преморбидные маркеры сердечно-сосудистой патологии у работников горнорудного производства // Медицина труда и промышленная экология. Москва. №12, 2014. - С. 28-31.
7. Mohammed Kadhim Mutashar, Mahfoudh F. Hsasn, Maher A. Atiyah. Morphology of medical pathological terms with the prefix (cardio) // International journal of language learning and applied linguistics. 2024. Vol.03 - P. 20-24.
8. Wichai Aekplakorn, Paibul Suriyawongpaisal, Thanaporn Methawikul. The diagnosis and reporting of occupational diseases: the performance of physicians in Thailand // Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002. Vol 33 (1). - P.188-192.

РЕЗЮМЕ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ
ФИТОПРЕПАРАТА «АТЕРОКЛЕФИТ БИО»
НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
СЫВОРОТКИ КРОВИ РАБОТНИКОВ
ПОДЗЕМНЫХ РУДНИКОВ

Иманов Фуркат Ералиевич,
Хамракулова Мукаддасхон Аскарровна

*Научно-исследовательский институт
санитарии, гигиены и профессиональных
заболеваний*

(Ташкент, Узбекистан)

mukaddas-khamrakulova@mail.ru
ruimanovfurkat3@gmail.com

Ключевые слова: Атероклефит БИО, биологически активная добавка, липидный обмен, триглицериды, липопротеин (а), β -липопротеиды, липопротеиды высокой плотности, эффективность.

В исследовании изучено влияние биологически активной добавки «Атероклефит БИО», содержащей экстракты красного клевера, диоскореи, аскорбиновую и никотиновую кислоты, а также экстракты цветков и листьев боярышника, на показатели липидного обмена у работников, осуществляющих трудовую деятельность в условиях подземных горных выработок и подвергающихся воздействию комплекса физических, химических факторов и значительных физических нагрузок. Результаты исследования показали, что применение биологически активной добавки способствовало достоверному улучшению показателей липидного обмена, нормализации уровней общего холестерина, липопротеидов, триглицеридов, β -липопротеидов и липопротеина (а). Отмечена нормализация содержания серотонина и гистамина, что способствует поддержанию функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты подтверждают эффективность биологически активной добавки «Атероклефит БИО» в коррекции нарушений липидного обмена, сопровождающуюся снижением уровней триглицеридов, липопротеина (а), β -липопротеидов и повышением уровня липопротеидов высокой плотности.

SUMMARY
EFFECTIVENESS OF THE
PHYTOPREPARATION "ATEROCLEFIT
BIO" ON THE BIOCHEMICAL
PARAMETERS OF BLOOD SERUM IN
UNDERGROUND MINE WORKERS

Imanov Furkat Yeraliyevich,
Khamrakulova Mukaddaskhon
Askarovna

*Research Institute of Sanitation, Hygiene,
and Occupational Diseases of the Ministry
of Health of the Republic of Uzbekistan
(Tashkent, Uzbekistan)*

mukaddas-khamrakulova@mail.ru
imanovfurkat3@gmail.com

Keywords: Ateroclefit BIO, biologically active dietary supplement, lipid metabolism, triglycerides, lipoprotein(a), β -lipoproteins, high-density lipoproteins (HDL), effectiveness.

This study investigated the effects of the biologically active dietary supplement Ateroclefit BIO, containing extracts of red clover, dioscorea, hawthorn flowers and leaves, as well as ascorbic acid and nicotinic acid, on lipid metabolism in workers employed under underground mining conditions and exposed to a complex of physical and chemical factors, as well as intense physical exertion. The study results demonstrated that the administration of the dietary supplement significantly improved lipid metabolism parameters, contributing to the normalization of total cholesterol, lipoproteins, triglycerides, β -lipoproteins, and lipoprotein(a) levels. In addition, normalization of serotonin and histamine levels was observed, which may contribute to maintaining the functional state of the cardiovascular system. The obtained findings confirm the effectiveness of Ateroclefit BIO in correcting lipid metabolism disorders, as evidenced by a reduction in triglycerides, lipoprotein(a), β -lipoproteins, and an increase in high-density lipoprotein (HDL) levels.

УДК 616.379-008.64-056.257:616-089.819:577.1

НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Иминов Бехзодбек Махаматиброксимович¹Ирискулов Бахтиёр Уктамович² [ORCID](#)Ахмедова Дилафруз Бахадировна² · [ORCID](#)

Андижанский государственный медицинский институт¹
 Ташкентский государственный медицинский университет²
iminovbehzodbek@gmail.com

Ключевые слова: морбидное ожирение, бариатрическая хирургия, микроэлементы, железо, ферритин, анемия, цинк, магний, селен.

Актуальность. Бариатрическая хирургия является эффективным методом лечения морбидного ожирения, однако изменение анатомо-физиологических условий пищеварения после операции может приводить к нарушению всасывания питательных веществ и развитию дефицита эссенциальных микроэлементов. Недостаточность железа, ферритина, цинка, магния и селена может оказывать влияние на процессы кроветворения, энергетический обмен, антиоксидантную защиту и восстановительные процессы организма.

Цель исследования. Изучить динамику показателей микроэлементного обмена и маркеров железодефицитного состояния у пациентов с морбидным ожирением после бариатрической операции в течение 12 месяцев наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 300 пациентов с морбидным ожирением, которым выполнена бариатрическая операция. Контрольную группу составили 80 практически

здоровых лиц. Определение концентрации магния, цинка, железа, ферритина, селена и гемоглобина проводили до операции, через 1, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства.

Результаты. После бариатрической операции выявлено прогрессирующее снижение уровня основных эссенциальных микроэлементов и показателей обмена железа. Наиболее выраженные изменения отмечались к 12 месяцам наблюдения и сопровождались снижением уровня гемоглобина, что указывает на развитие нутритивно обусловленных нарушений кроветворения.

Заключение. Бариатрическая хирургия сопровождается комплексными изменениями нутритивного статуса, включающими снижение содержания микроэлементов, истощение запасов железа и развитие анемического синдрома. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного мониторинга микроэлементного обмена после хирургического лечения ожирения.

Введение. Морбидное (или тяжелое) ожирение представляет собой не просто эстетическую проблему, а сложное, прогрессирующее хроническое заболевание, имеющее системный характер воздействия на организм человека. Оно сопровождается глубокими и многоуровневыми метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, дислипидемию, артериальную гипертензию и системное воспаление низкой степени активности [1-3]. Эти патологические сдвиги ведут к значительному снижению качества жизни пациентов, ограничивают их физическую активность, повышают риск развития сопутствующих коморбидных состояний (таких как сахарный диабет 2-го типа, обструктивное апноэ сна, неалкогольная жировая болезнь печени) и существенно увеличивают общую смертность [4].

В современной клинической практике бариатрические (метаболические) операции рассматриваются как «золотой стандарт» и наиболее эффективный метод достижения длительного контроля массы тела. Хирургическое вмешательство не только способствует выраженному и устойчивому снижению веса, но и часто приводит к полной ремиссии или значительной коррекции сопутствующих метаболических нарушений, что подтверждается многочисленными долгосрочными исследованиями [5, 6]. Тем не менее, успех хирургического лечения омрачается физиологическими изменениями, которые неизбежно возникают после операции.

Из-за анатомических модификаций желудочно-кишечного тракта (таких как уменьшение объема желудка, изменение маршрута прохождения пищи

или снижение выработки пищеварительных ферментов) процессы пищеварения и всасывания нутриентов радикально меняются [7]. Это создает высокий риск развития нутритивной недостаточности - состояния, при котором организм не получает достаточного количества калорий, белков, витаминов и микроэлементов для поддержания нормальных физиологических функций. Особую клиническую значимость приобретают нарушения обмена микроэлементов, которые, несмотря на их малое содержание в организме, играют критическую роль в регуляции энергетического обмена, поддержании адекватной иммунной функции, обеспечении антиоксидантной защиты клеток и нормальном кроветворении [8, 9].

Особое внимание следует уделять статусу железа и ферритина, так как эти показатели являются ключевыми маркерами обеспечения организма железом. Железо необходимо для синтеза гемоглобина и миоглобина, а также для работы многих ферментов дыхательной цепи. После бариатрических операций, особенно шунтирующих видов (таких как желудочное шунтирование по Ру), всасывание железа в двенадцатой кишке, где происходит основной процесс его абсорбции, резко снижается из-за обхода этой зоны пищи. Снижение уровня сывороточного железа и ферритина (белка-депо железа) может приводить к развитию железодефицитной анемии, которая проявляется хронической усталостью, одышкой, тахикардией, ухудшением когнитивных функций и снижением толерантности к физическим нагрузкам [10-13].

Параллельно важна оценка статуса таких микроэлементов, как цинк, маг-

ний и селен. Цинк выступает кофактором более чем 300 ферментов, участвуя в синтезе белков, делении клеток, заживлении ран и поддержании обоняния и вкуса. Его дефицит часто наблюдается после бариатрических вмешательств и может приводить к дерматологическим проблемам, снижению иммунитета и нарушению вкусовых ощущений [14-16]. Магний необходим для более чем 300 биохимических реакций, включая синтез АТФ (энергии), регуляцию нервно-мышечной проводимости и контроль уровня глюкозы в крови. Дефицит магния может проявляться мышечными судорогами, аритмиями и усугублять инсулинорезистентность [17, 18]. Селен, являясь компонентом глутатионпероксидазы, критически важен для антиоксидантной защиты организма от окислительного стресса, который часто усиливается на фоне быстрой потери веса и метаболических перестроек [19, 20].

Таким образом, комплексная, регулярная и глубокая оценка данных биохимических показателей позволяет не только своевременно выявить скрытые или явные нутритивные нарушения, но и определить их точную степень тяжести. Это дает возможность врачам-нутрициологам и хирургам оперативно корректировать диетотерапию и назначать адекватные дозы препаратов для восполнения дефицитов, предотвращая развитие серьезных осложнений и обеспечивая тем самым долгосрочное здоровье и высокое качество жизни пациентов после бариатрических вмешательств.

Цель исследования. Оценить динамику микроэлементного статуса, показателей обмена железа и состояния кроветворения у пациентов с морбид-

ным ожирением после бариатрической операции.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование, включавшее 300 пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию. Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц. Лабораторное обследование выполняли до операции и в послеоперационном периоде через 1, 6 и 12 месяцев. Определяли содержание магния, цинка, железа, ферритина, селена и гемоглобина. Полученные показатели анализировали в сравнении с контрольной группой и оценивали в динамике послеоперационного периода. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. До начала проведения хирургического лечения у пациентов, страдающих морбидным ожирением, были достоверно зафиксированы выраженные и многогранные изменения нутритивного статуса по сравнению с показателями здоровой контрольной группы. Эти нарушения проявлялись не только в общем дисбалансе питания, но и в специфическом снижении содержания ряда критически важных эссенциальных микроэлементов, таких как цинк, селен и магний, которые играют ключевую роль в поддержании иммунной функции, метаболических процессов и антиоксидантной защиты организма.

Параллельно с этим наблюдалось значительное ухудшение показателей обмена железа, что манифестировало в виде снижения уровня сывороточного железа и ферритина. Подобная картина свидетельствует о развитии латентного или явного дефицита железа на фоне хронического воспалительного

процесса, характерного для морбидного ожирения, а также о нарушении абсорбции нутриентов в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, дооперационный период у данной категории пациентов характеризуется выраженным нутритивным истощением, требующим тщательного мониторинга и коррекции для минимизации рисков послеоперационных осложнений.

Динамика показателей обмена железа и состояния кроветворения.

В раннем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших бариатрические вмешательства, была зафиксирована четкая тенденция к прогрессирующему снижению лабораторных маркеров, отражающих как общий обмен железа, так и функциональную активность эритропоэза. Этот процесс носит нелинейный, но устойчиво негативный характер, что требует особого клинического внимания для предотвращения формирования стойких дефицитных состояний.

Начиная с первого месяца после операции, уже на самых ранних этапах восстановления, отмечается статистически значимое уменьшение концентрации сывороточного железа. Данный показатель, являющийся индикатором циркулирующей в крови фракции железа, продолжает неуклонно снижаться на протяжении всего периода постоперационного наблюдения (до 12 месяцев и более). Такое динамическое падение связано с рядом физиологических и анатомических факторов, включая уменьшение объема всасывающей поверхности желудочно-кишечного тракта, изменение кислотности среды в желудке, а также возможное нарушение синтеза внутренних факторов Кас-

ла, необходимого для усвоения кобаламина и сопутствующих нутриентов.

Параллельно с падением уровня сывороточного железа наблюдается постепенное, но стабильное снижение концентрации ферритина - основного внутриклеточного белка, служащего главным депо железа в организме. Ферритин является наиболее чувствительным маркером истощения запасов железа, предшествующим клиническим проявлениям анемии. Наиболее выраженные и клинически значимые изменения в уровне ферритина регистрируются через 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Этот временной интервал совпадает с периодом максимальной потери веса и метаболической перестройки организма, когда потребность в микроэлементах возрастает, а их поступление и усвоение остаются ограниченными. Указанная динамика достоверно свидетельствует о постепенном истощении железоздепо, что создает предпосылки для развития латентного (скрытого) дефицита железа еще до наступления выраженной анемии.

Критическим этапом в развитии патологического процесса является снижение уровня гемоглобина, которое становится следствием накопленного дефицита железа и ферритина. Гемоглобин, основной переносчик кислорода в крови, требует достаточного количества доступного железа для своего синтеза. Его уменьшение прямо указывает на нарушение процессов кроветворения (эритропоэза) в костном мозге и формирование высокого риска развития железодефицитного анемического состояния. Клинически это может проявляться повышенной утомляемостью, слабостью, снижени-

ем толерантности к физическим нагрузкам, выпадением волос и ухудшением качества жизни пациента (Рисунок 1).

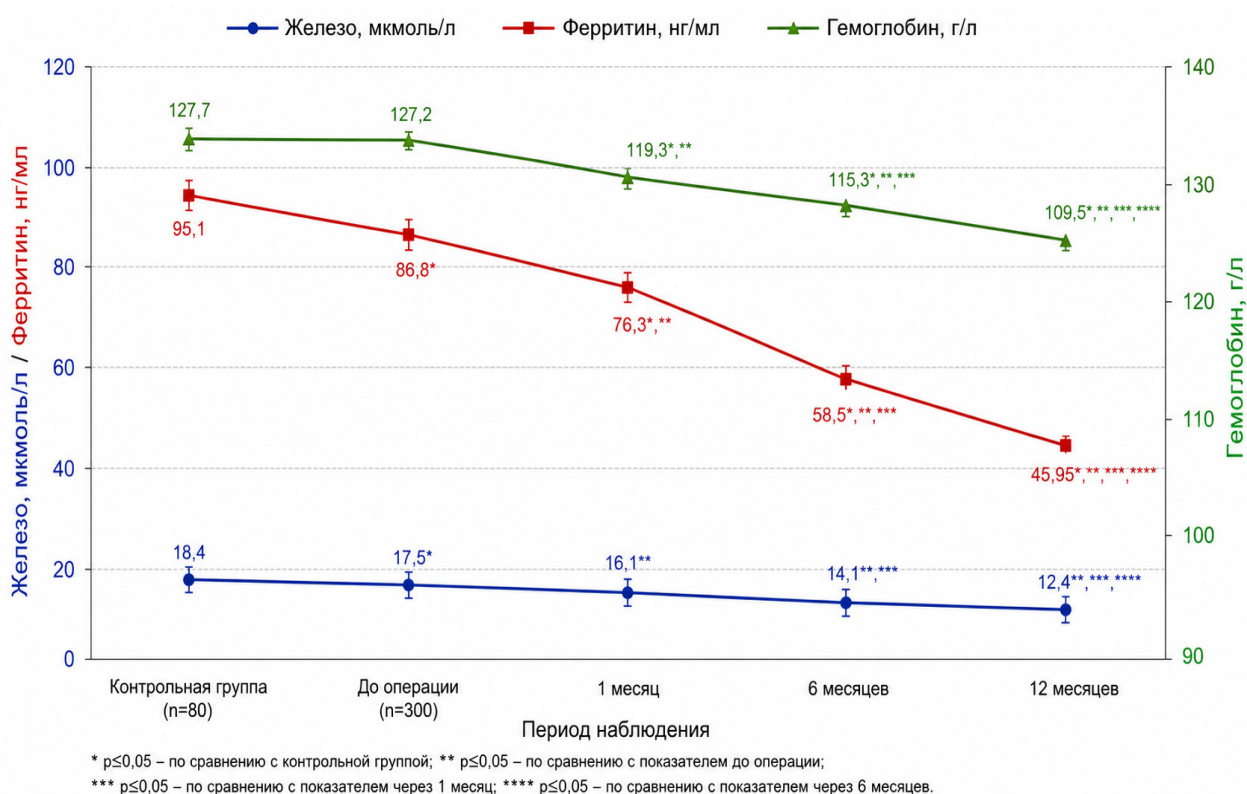


Рисунок 1. Динамика показателей обмена железа (железо, ферритин) и уровня гемоглобина у пациентов после бариатрической операции.

Выявленная нами динамика лабораторных показателей демонстрирует прямую и причинно-следственную взаимосвязь между снижением биодоступности железа (из-за анатомических изменений после операции) и ухудшением функциональных показателей эритропоэза. Это подчеркивает необходимость раннего скрининга микронутриентного статуса, начиная с первого месяца после операции, и своевременного назначения адекватных препаратов железа или парентеральной терапии для коррекции выявленных нарушений, предотвращения развития тяжелой анемии и оптимизации долгосрочных результатов бариатрического лечения.

Динамика содержания эссенциальных микроэлементов

Проведенный всесторонний анализ микроэлементного профиля крови выявил устойчивую и статистически значимую тенденцию к последовательному снижению концентраций таких жизненно важных микроэлементов, как магний, цинк и селен, в постоперационном периоде после проведения бариатрических вмешательств. Это снижение не носило случайного характера, а демонстрировало четкую корреляцию с временем, прошедшим с момента операции, что указывает на прямую связь между хирургической модификацией желудочно-кишечного тракта и нарушением усвоения нутриентов.

Динамика содержания магния характеризовалась постепенным, но неуклонным снижением на протяжении всего периода наблюдения. Наиболее выраженные и клинически значимые отклонения от нормы фиксировались через 12 месяцев после хирургического вмешательства, когда накопительный эффект дефицита достигал пика. Подобная картина наблюдалась и в отношении цинка и селена: их концентрации демонстрировали достоверное уменьшение уже в раннем послеоперационном периоде (в первые недели и месяцы после операции), при этом дальнейшее течение процесса сопровождалось прогрессированием дефицита, что создает высокий риск развития специфических клинических синдромов.

Такое снижение уровня цинка и селена является маркером глубокого нарушения обеспеченности организма этими микроэлементами, которые играют ключевую роль в поддержании гомеостаза. Цинк критически важен для активности более чем 300 ферментов, участвующих в регуляции клеточного деления, синтеза белка, заживления тканей и модуляции иммунного ответа. Его дефицит может проявляться ослаблением защитных сил организма, повышенной восприимчивостью к инфекциям и нарушением процессов

регенерации. Селен, в свою очередь, выступает важнейшим компонентом глутатионпероксидазы и других антиоксидантных ферментов, обеспечивающих защиту клеток от окислительного стресса и повреждающего действия свободных радикалов. Снижение его уровня повышает уязвимость тканей к оксидативному повреждению, что особенно актуально в условиях метаболического стресса после бариатрической операции.

В свою очередь, уменьшение концентрации магния свидетельствует о серьезном нарушении обменных процессов, неразрывно связанных с энергетическим метаболизмом. Магний является кофактором множества ферментов, участвующих в синтезе АТФ (аденозинтрифосфата) – главного источника энергии для клетки. Его дефицит может приводить к снижению клеточной энергетики, нарушению функции нервной и мышечной систем, а также к дисбалансу электролитов, что требует тщательного мониторинга и своевременной коррекции для предотвращения отдаленных осложнений. Таким образом, выявленные изменения подчеркивают необходимость профилактического мониторинга и заместительной терапии микроэлементов у пациентов, перенесших бариатрические операции (Рисунок 2).

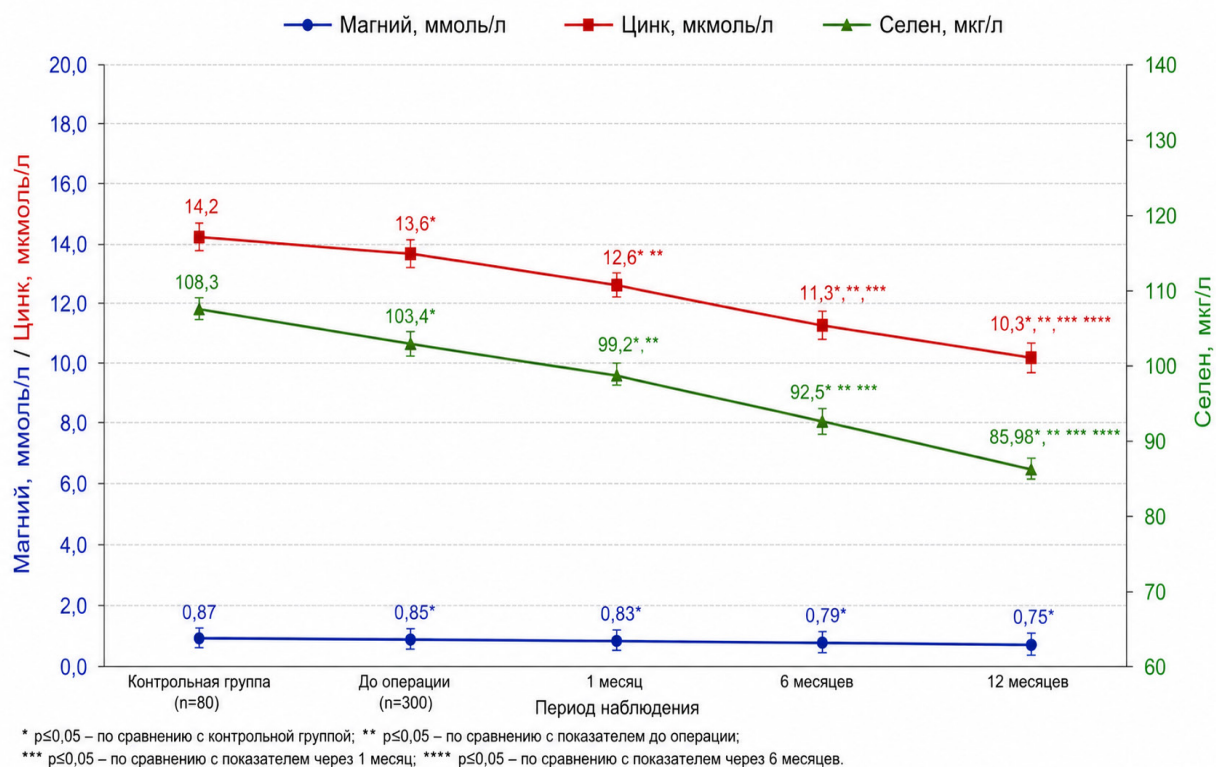


Рисунок 2. Динамика показателей микроэлементного статуса (магний, цинк и селен) у пациентов после бариатрической операции.

Таким образом, после бариатрической операции выявлена комплексная отрицательная динамика нутритивного статуса, включающая снижение запасов железа, ухудшение показателей кроветворения и постепенное уменьшение содержания эссенциальных микроэлементов. Наиболее выраженные изменения наблюдались через 12 месяцев после хирургического лечения, что указывает на необходимость длительного мониторинга данных показателей у пациентов после бариатрических вмешательств.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что после бариатрической операции у пациентов с морбидным ожирением формируются комплексные нарушения нутритивного статуса, включающие изменения обмена железа и снижение уровня эссенциальных микроэлементов.

Одним из наиболее значимых выявленных нарушений являлась отрицательная динамика показателей обмена железа. Снижение концентрации сывороточного железа сопровождалось уменьшением уровня ферритина, отражающего запасы железа в организме. Истощение депо железа постепенно приводило к снижению уровня гемоглобина, что указывает на нарушение процессов эритропоэза и формирование риска железодефицитного анемического состояния. Данные изменения могут быть связаны с уменьшением объема потребляемой пищи после операции, ограничением поступления железа, а также снижением его всасывания вследствие изменения анатомо-физиологических условий пищеварительного тракта.

Наряду с нарушениями обмена железа отмечалось прогрессирующее

снижение содержания эссенциальных микроэлементов - магния, цинка и селена. Данные элементы играют важную роль в регуляции многочисленных биохимических процессов, включая энергетический обмен, синтез белков, функционирование ферментных систем и поддержание антиоксидантной защиты организма. Снижение их концентрации после бариатрического вмешательства может быть обусловлено уменьшением поступления нутриентов с пищей и нарушением их абсорбции.

Особое значение имеет снижение уровня цинка и селена, поскольку данные микроэлементы участвуют в регуляции иммунной функции и антиоксидантных механизмов, а их дефицит может негативно влиять на процессы восстановления тканей и адаптации организма после хирургического лечения. Недостаточность магния, являющегося кофактором большого количества ферментативных реакций, может дополнительно усугублять метаболические нарушения у данной категории пациентов.

Таким образом, выявленные изменения имеют взаимосвязанный характер: снижение поступления и усвоения питательных веществ после бариатрической операции приводит к постепенному истощению микроэлементных резервов, нарушению обмена железа и снижению функциональной активности системы кроветворения.

Заключение. Бариатрическая хирургия у пациентов с морбидным ожирением сопровождается развитием комплексных изменений нутритивного статуса, включающих снижение содержания эссенциальных микроэлементов, уменьшение запасов железа и

ухудшение показателей кроветворения. Выявленные нарушения имеют прогрессирующий характер и наиболее выражены в течение первого года после операции. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного лабораторного мониторинга микроэлементного обмена и своевременной нутритивной коррекции у пациентов после бариатрических вмешательств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tursunov B.F Ahmedova D.B Semirish muammosi va turmush tarzidagi o'zgarishlarning jahon salomatligiga ta'siri // JOURNAL OF INTERNATIONAL SCIENTIFIC RESEARCH. – 2025.- Т. 2.- No. 8 (2025). – с. 402-410
2. Бобкова И. Н. Влияние хирургической коррекции веса на течение хронической болезни почек у больных с морбидным ожирением. – 2022.
3. Cielecka J. et al. From metabolism to mind: The cardio-metabolic-brain axis and the role of insulin resistance-A review //Biomedicines. – 2026. – Т. 14. – №. 2. – С. 394.
4. Драпкина О. М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – №. 3. – С. 113-418.
5. Дедов И. И. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» //Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №. 1. – С. 5-99.
6. Бобкова И. Н. Влияние хирургической коррекции веса на течение хронической болезни почек у больных с морбидным ожирением. – 2022.

7. Ramos A. C., Carraso H. V. C. J., Bastos E. L. D. S. Bariatric procedures: anatomical and physiological changes //Management of nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. – Singapore : Springer Singapore, 2021. – С. 41-67.

8. Скальный А. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. – ЛитРес, 2019.

9. Шатова О. П. и др. Биоэлементы: роль в развитии болезней цивилизации //Восточно-Европейский научный журнал. – 2021. – №. 11-4 (75). – С. 45-58.

10. Атауллаева М. С. К. Диагностические и прогностические возможности показателей железного обмена при анемии хронических заболеваний //Central Asian Journal of Education and Innovation. – 2025. – Т. 4. – №. 12. – С. 175-179.

11. Гунина Л., Рыбина И. Сывороточное железо: особенности метаболизма и роль в обеспечении физической работоспособности спортсменов //Science in Olympic Sports. – 2020. – №. 4.

12. Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Сардинов Р. Т. Проблема выявления и коррекции дефицитов микро-и макроэлементов после бариатрических операций //Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – №. 4. – С. 260-264.

13. Kumar A. et al. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management //BMJ open gastroenterology. – 2022. – Т. 9. – №. 1.

14. Коденцова В. М., Рисник Д. В. Микронутриентные метаболические

сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов //Микроэлементы в медицине. – 2020. – Т. 21. – №. 4. – С. 3-20.

15. Шатова О. П. и др. Биоэлементы: роль в развитии болезней цивилизации //Восточно-Европейский научный журнал. – 2021. – №. 11-4 (75). – С. 45-58.

16. Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Сардинов Р. Т. Проблема выявления и коррекции дефицитов микро-и макроэлементов после бариатрических операций //Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – №. 4. – С. 260-264.

17. Иорданская Ф., Цепкова Н. Костный и минеральный обмен в системе мониторинга функциональной подготовленности высококвалифицированных спортсменов. – ЛитРес, 2022.

18. Кочетков А. И. и др. Влияние дефицита калия и магния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и возможности коррекции дефицита //РМЖ. Медицинское обозрение.-2025.-9 (1).-С. – 2025. – С. 52-63.

19. Учасов Д. С., Фролова О. Н. Селен в питании спортсменов: физиологические и гигиенические аспекты //Автономия личности. – 2024. – №. 1 (31). – С. 143-150.

20. Скальный А. В. Нарушения обмена химических элементов при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах и роль их коррекции в профилактике метаболического синдрома.

REZUME
BARIATRIK JARROHLIKDAN
KEYINGI TURLI MUDDATLARDA
MORBID SEMIZLIK BILAN OG'RIGAN
BEMORLARDA NUTRITIV HOLATNING
BUZILISHLARI

Iminov Behzodbek
Mahamatibroksimovich¹
Iriskulov Baxtiyor O'ktamovich²
Ahmedova Dilafruz Bahadirovna²

¹Andijon davlat tibbiyot instituti
²Toshkent davlat tibbiyot universiteti
iminovbehzodbek@gmail.com

Kalit so'zlar: *morbid semizlik, bariatrik jarrohlik, mikroelementlar, temir, ferritin, anemiya, rux, magniy, selen.*

Bariatrik jarrohlik nutritiv holatning kompleks o'zgarishlari bilan kechadi, ular mikroelementlar miqdorining kamayishi, temir zaxiralarining kamayishi hamda anemik sindrom rivojlanishini o'z ichiga oladi. Olingan natijalar semizlikni jarrohlik yo'li bilan davolashdan keyin mikroelementlar almashinuvini kompleks monitoring qilish zarurligini tasdiqlaydi.

SUMMARY
NUTRITIONAL STATUS DISORDERS
IN PATIENTS WITH MORBID
OBESITY AT DIFFERENT TIME
POINTS AFTER BARIATRIC
SURGERY

Iminov Bekhzodbek M.¹
Iriskulov Bakhtiyor U.²
Akhmedova Dilafruz B.²

¹Andijan State Medical Institute
²Tashkent State Medical University
iminovbehzodbek@gmail.com

Keywords: *morbid obesity, bariatric surgery, micronutrients, iron, ferritin, anemia, zinc, magnesium, selenium.*

Bariatric surgery is accompanied by complex changes in nutritional status, including reductions in essential micronutrient levels, depletion of iron stores, and the development of anemia. These findings confirm the need for comprehensive monitoring of micronutrient metabolism following the surgical treatment of obesity.

УДК: 616.53-008.811.1

ФАРМАКОТЕРАПИЯ РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ АКНЕ**Исамухамедова Саида Салиховна - [ORCID](#)**

*Ташкентский Медицинский Университет, Ташкент,
AKFA Medline University Hospital (AMUH), Ташкент
saidakhonf@gmail.com*

Ключевые слова: акне, стратегия лечения, тяжелое течение акне, системные ретиноиды.

В статье приводятся сведения о стратегии лечения акне в зависимости от степени тяжести заболевания. Помимо этого, на собственном материале приводится оценка эффективности малых доз системных ретиноидов у больных с тяжелыми формами акне. Основными особенностями терапии малых доз системными ретиноидами являются снижение суточной дозировки за счет длительного применения и, соответственно уменьшение побочных действий препарата.

Актуальность. Угревая болезнь (акне) представляет собой хроническое воспалительное поражение pilosebaceous комплексов кожи, способное манифестировать в различные возрастные периоды [6, 20, 21]. Клиническая картина патологии полиморфна и включает в себя образование открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, а в тяжелых случаях - узловатых элементов. Течение заболевания нередко осложняется явлениями постакне, которые проявляются в виде стойкой поствоспалительной гиперпигментации и формирования келоидных или атрофических рубцов [6, 20, 21].

Эпидемиологические показатели подтверждают повсеместную распространенность данной дерматологической проблемы. Статистические данные свидетельствуют о том, что до 90% лиц в возрасте от 12 до 24 лет сталкиваются с проявлениями акне. При этом патология часто сохраняет свое течение и у взрослых пациентов, поражая около 8% населения в возрастной группе 25–34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет. Характерной особенностью эпидемиологии акне у взрослого населения является выраженная гендерная специфика, при которой заболеваемость среди женщин достоверно превышает аналогичные показатели у мужчин [6, 7, 20, 21].

Несмотря на многолетние клинические исследования, патогенетические механизмы угревой болезни продолжают детально изучаться и рассматриваются как результат сложного многофакторного взаимодействия. Фундаментальным звеном патогенеза выступает фолликулярный гиперкератоз. Данный процесс характеризуется избыточным утолщением рогового слоя в устьях волосяных фолликулов,

что нарушает естественную эвакуацию омертвевших клеток и создает первичные условия для обтурации пор с формированием микрокомедонов.

Вторым ключевым фактором является гиперсеборея, сопровождающаяся гиперактивностью сальных желез и избыточной выработкой кожного сала. Параллельно происходят качественные изменения секрета, приводящие к повышению его вязкости, что усугубляет процесс закупорки фолликулярных протоков.

Важнейшим модулятором воспалительного процесса выступает влияние андрогенов. Стимуляция секреции себума может провоцироваться как абсолютной гиперандрогенией, так и относительной, обусловленной повышенной чувствительностью андрогенных рецепторов клеток сальных желез на фоне нормального уровня гормонов в крови. Источником андрогенов в таких случаях обычно служат яичники или надпочечники. Подобный гормональный дисбаланс особенно часто диагностируется у женщин с сопутствующей эндокринной патологией, в частности при синдроме поликистозных яичников.

Значимую роль в патогенезе играют пропионибактерии акне (*Cutibacterium acnes*), являющиеся комменсалами нормальной микрофлоры кожи. В условиях фолликулярной обтурации и гиперсебореи создается благоприятная анаэробная среда для их активного размножения, что впоследствии инициирует каскад локальных воспалительных реакций. Развитие заболевания также имеет прочную генетическую обусловленность, где наследственные факторы определяют индивидуальную восприимчивость организма. Три-

ггерными механизмами, способными ухудшить течение патологии и спровоцировать обострения, выступают различные экзогенные воздействия. К ним принято относить психоэмоциональное перенапряжение, алиментарные погрешности, использование комедогенной косметической продукции и негативное влияние загрязненной окружающей среды [5, 6, 20, 21].

Современная стратегия ведения пациентов с угревой болезнью базируется на оценке степени тяжести дерматоза, что подразумевает возможность назначения как топических, так и системных фармакологических средств. Процесс определения тяжести состояния опирается на комплексную оценку площади поражения, глубины локализации высыпаний, количества морфологических элементов, а также степени психологического дискомфорта пациента и вероятности формирования стойких рубцовых изменений. Несмотря на то, что в клинической практике традиционно принято дифференцировать легкую, умеренную и тяжелую формы патологии, унифицированной общепризнанной системы оценки тяжести на сегодняшний день не разработано.

Более детальная стратификация, дополненная выделением крайне тяжелой степени заболевания, представлена в Международном консенсусе Глобального альянса по лечению акне от 2018 года. Подобный подход позволяет клиницистам оптимизировать выбор терапевтической тактики. Следует отметить, что пациентам с умеренным течением дерматоза, помимо наружной терапии, как правило, требуется подключение системного лечения [6, 14, 17]. Для объективизации динами-

ки клинической картины и стандартизированной оценки результативности проводимого лечения в международной практике широко применяется

шкала IGA, имеющая рекомендацию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [6, 14, 17].

Таблица 1

Оценка степени тяжести акне

Степень тяжести	Выраженность клинических симптомов
I	Комедональное акне
II	Папуло-пустулезное акне от легкой до средней степени тяжести
III	Папуло-пустулезное акне тяжелой степени, узловатое акне средней степени тяжести (узлы до 0,5–1,0 см)
IV	Узловатое акне тяжелой степени, конглобатное акне (узлы размером более 1,0 см)

Таблица 2

Шкала общей оценки исследователем (IGA)

Степень	Клинические симптомы
0	Чистая кожа без воспалительных или ретенционных элементов
I	Почти чистая кожа. Единичные ретенционные высыпания и более одного воспалительного элемента
II	Легкая степень тяжести. Тяжелее степени I: несколько ретенционных и воспалительных элементов (только папулы / пустулы, узловые поражения отсутствуют)
III	Средняя степень тяжести. Тяжелее степени II: много ретенционных элементов и множественные воспалительные элементы, но не более одного небольшого узлового элемента
IV	Тяжелая степень тяжести. Тяжелее степени III: много ретенционных и воспалительных элементов, несколько узловых поражений

Терапия папуло-пустулезного акне легкой и среднетяжелой формы подразумевает преимущественное использование комбинированных наружных средств. Золотым стандартом и базисом патогенетического лечения в данном случае считается комбина-

ция ретиноида адапалена с бензоилпероксидом либо с клиндамицином. При обширной площади поражения кожи допустимо применение адапалена совместно с системными антибактериальными препаратами в качестве альтернативного варианта стартовой

терапии. Если патологический процесс приобретает распространенный характер, к терапевтической схеме третьей линии добавляют бензоилпероксид в комплексе с системными антибиотиками и адапаленом [9, 16, 18].

В лечении акне средней степени тяжести азелаиновая кислота рассматривается как препаратный резерв второго ряда. Препаратом выбора для купирования среднетяжелых и тяжелых воспалительных элементов неизменно остается системный изотретиноин. Возможными вариантами *alternaive*-терапии первой линии служат комбинации азелаиновой кислоты с адапаленом на фоне приема системных антибиотиков или схема, включающая системные антимикробные средства и азелаиновую кислоту. Бензоилпероксид применяется в качестве средства второй линии при легком и умеренном течении болезни, тогда как при тяжелых формах он выступает препаратом третьего выбора в сочетании с системной антибиотикотерапией. Следует подчеркнуть, что изолированное назначение местных антибиотиков при папуло-пустулезных высыпаниях легкой и средней степени строго не рекомендуется [1-5, 9, 16, 18].

Исторически системные антибактериальные препараты являлись основой лечения акне, особенно при среднетяжелых и тяжелых формах с выраженным воспалительным компонентом. В клинической практике доказана высокая эффективность тетрациклинового ряда (доксциклин, миноциклин), макролидов (эритромицин, азитромицин), а также комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, триметоприма, амоксициллина и цефалексина. Тем не менее назначение эритромици-

на в современных протоколах жестко ограничено из-за повсеместного распространения резистентных штаммов *Cutibacterium acnes* к данному действующему веществу [1-5, 9, 16, 18].

Применение базового тетрациклина на сегодняшний день также не является предпочтительным из-за недостаточной клинической эффективности и высокого риска развития побочных реакций. Фундаментальным требованием современной доказательной медицины является полный отказ от монотерапии системными антибиотиками. Кроме того, категорически запрещается одновременное назначение наружных и системных антибактериальных средств, поскольку такая тактика стремительно провоцирует развитие устойчивости бактериальной флоры к антимикробным препаратам [9, 10, 11, 15-18].

Сроки проведения системной антимикробной терапии должны строго регламентироваться инструкциями к препаратам, а пролонгированные курсы лечения крайне нежелательны. Несмотря на необходимость минимизации использования системных антибиотиков, в клинической практике возникают ситуации, когда альтернативные подходы неэффективны либо наружной терапии недостаточно. При назначении длительного лечения необходим строгий врачебный контроль и регулярная переоценка патогенетической обоснованности продления курса для сведения его продолжительности к безопасному минимуму. Первичная оценка терапевтического ответа на системные антибиотики проводится через 7–10 дней. Отсутствие клинического улучшения или признаков ремиссии в этот срок служит пока-

занием для коррекции лечебной стратегии и перехода на более агрессивные схемы лечения [9, 10, 11, 15-18].

Вопрос о целесообразности включения антибактериальных препаратов в терапевтические алгоритмы акне остается предметом активных дискуссий. Современные клинические руководства категорически не рекомендуют использовать антимикробные средства в виде монотерапии. В случае их назначения обязательным условием является комбинирование с бензоилпероксидом или адапаленом, что позволяет предотвратить формирование резистентности патогенной микрофлоры. Максимальная допустимая продолжительность курса системной антибиотикотерапии ограничивается четырехнедельным сроком [9, 10, 11, 15-18].

Тяжелые формы угревой болезни с выраженной склонностью к рецидивированию зачастую имеют прочную генетическую детерминацию. При подобной клинической картине стандартные методы терапии часто оказываются недостаточно эффективными для достижения стойкой и продолжительной ремиссии. Несмотря на то что наружные препараты (ретиноиды, азелаиновая кислота, антибактериальные средства и их комбинации) способны купировать острые проявления, упорное течение болезни на фоне базовой терапии несет серьезные риски. Во-первых, многократно возрастает вероятность формирования глубоких рубцовых изменений постакне. Во-вторых, персистирующее течение дерматоза оказывает крайне негативное воздействие на психоэмоциональное состояние пациентов, провоцируя развитие дисморфофобии, тяжелых де-

прессивных расстройств и склонности к суицидальному поведению [9, 10, 11, 15-18].

При выборе системного воздействия современный стандарт отдает безусловный приоритет пероральным ретиноидам, применение которых официально допускается с 12-летнего возраста. Системный изотретиноин демонстрирует высокую клиническую эффективность у подавляющего большинства пациентов с тяжелыми формами патологии, достоверно снижая интенсивность себореи, количество воспалительных элементов и выраженность рубцевания. Препарат показан также при среднетяжелом и тяжелом течении акне, демонстрируя особую ценность в ситуациях резистентности к другим методам лечения или при возникновении быстрых рецидивов непосредственно после отмены антибиотиков [9, 10, 11, 15-19].

Препараты данной группы демонстрируют высокую эффективность в коррекции гипертрофических и келоидных рубцов постакне вне зависимости от изначальной тяжести дерматоза. Поскольку системный изотретиноин (СИ) является липофильным соединением, его биодоступность значительно повышается при одновременном приеме с пищей. Для оптимизации процессов всасывания рекомендуется деление суточной дозировки на два приема, учитывая многофакторную зависимость абсорбции. В клинической практике пациентам массой тела до 50 кг обычно назначают однократный вечерний прием препарата. Следует отметить, что использование высоких дозировок СИ (от 60 мг и выше) в один прием характеризуется менее предсказуемой фармакокинетикой. Рациональ-

ное разделение такой дозы позволяет избежать резких пиковых концентраций действующего вещества в крови и минимизирует риск развития нежелательных побочных реакций. Пациентам необходимо строго рекомендовать исключить из рациона жирную рыбу и икру, а также полностью отказаться от приема поливитаминных комплексов и биологически активных добавок, содержащих витамин А, во избежание развития гипервитаминоза [9-11, 15-19].

Обязательным условием перед началом терапии является информирование пациента о выраженном тератогенном действии системных ретиноидов с обязательным документальным закреплением в форме информированного согласия. Безопасное планирование беременности возможно только после полного выведения препарата из организма. Период выжидания после завершения лечебного курса должен составлять время, необходимое для элиминации 99% изотретиноина, что клинически соответствует семи периодам его полувыведения [9-11, 15-19].

Традиционной стартовой дозировкой СИ считается 0,5 мг на 1 кг массы тела в сутки перорально с последующим возможным повышением дозы до 1 мг/кг в сутки или до максимально переносимой пациентом величины спустя месяц от начала лечения. Ориентировочная продолжительность базовой терапии варьирует от 16 до 24 недель и более, а целевая кумулятивная доза составляет 120–150 мг на 1 кг массы тела. Однако современная дерматологическая практика демонстрирует обоснованный переход к инновационным режимам с использованием низких доз ретиноидов (0,2–0,3 мг/кг), применение

которые не требует обязательного достижения указанной стандартной кумулятивной дозировки [8-11, 15-19].

Независимо от выбранной патогенетической тактики, комплексное ведение пациентов с угревой болезнью должно обязательно включать применение специализированных дерматокосметических средств для бережного очищения и восстановления гидролипидного баланса кожи. Успешность проводимого лечения оценивается по степени редукции морфологических элементов. Уменьшение количества высыпаний на 90% и более от исходного уровня расценивается как клиническое излечение, тогда как показатель в 75–90% соответствует стойкой клинической ремиссии. При использовании наружных средств, содержащих адапален, азелаиновую кислоту или бензоилпероксид, первые признаки положительной динамики обычно становятся заметными спустя 4–8 недель регулярного применения, а выраженный и стойкий терапевтический эффект формируется к концу третьего месяца лечения [8-11, 15-19].

Цель исследования: Изучить результативность применения низких доз системных ретиноидов (препарат «Изона») для лечения пациентов с тяжелыми формами акне, а также акне, не поддающегося другим методам лечения.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 65 пациентов (27 мужчин и 38 женщин), проходивших амбулаторное лечение в Университетской клинике «Akfa Medline University Hospital». Средний возраст участников составил $21,3 \pm 1,2$ года. Распределение пациентов по полу и возрасту с учетом тяжести акне представлено в таблице 3.

Табл.3

Распределение больных с акне в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Пол		количество больных	
	мужчины	женщины	абс, число	%
14-20	21	20	41	63,1
21-33	6	18	24	36,9
всего	27	38	65	100

Критерии включения:

- Диагностированная тяжелая форма акне.

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- Предшествующее лечение системными ретиноидами или антиандрогенными препаратами.

- Применение системных антибиотиков или топических ретиноидов в течение последних трех месяцев.

- Клинически значимые отклонения в результатах гематологического и/или биохимического анализа крови.

- Беременность и лактация

- Хроническая печеночная недостаточность или синдром Жильбера.

Для оценки тяжести и распространенности акне использовался индекс ADI, учитывающий количество комедонов, папул, пустул и узлов.

Всем пациентам назначался системный ретиноид – изотретиноин («Изо-на» – в виде монотерапии в дозировке 20 мг в сутки. Учитывая кумулятивные действия препарата, его доза составляла 120-150 мг/кг, а продолжительность терапии 11-12 месяцев (в среднем 49,9 ± 2,2 недели).

Тяжелая форма акне была диагностирована у 56,9% пациентов, а акне,

устойчивое к другим видам терапии, – у 40,1%.

На каждого участника исследования была заведена амбулаторная карта, в которой фиксировались все посещения врача. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение. Клиническое обследование кожных покровов выявило превалирование воспалительных морфологических элементов у подавляющего большинства лиц в исследуемой группе. Морфологически воспаление проявлялось множественными мелкими папулами и папуло-пустулами (диаметром до 0,5 см) насыщенно-розовой окраски. Характерными визуальными признаками высыпаний выступали неровные контуры и незначительное возвышение над общим уровнем кожи. Дополнительно у 20% обследованных (8 пациентов) диагностировались единичные узловатые или кистозные образования. Весь контингент пациентов демонстрировал клиническую картину выраженной себореи с наличием множественных открытых и закрытых комедонов. Важным наблюдением явилось отсутствие постакне изменений и

рубцовой деформации тканей, несмотря на продолжительный анамнез заболевания.

Анализ пространственного распределения патологического процесса продемонстрировал преимущественное вовлечение зон себорейной локализации. Изолированное поражение лица было установлено у 29,2% пациентов (19 человек). Сочетанное распространение высыпаний на лицо

и спину встречалось у 23,1% обследованных (15 человек). Наиболее обширная площадь поражения, охватывающая лицо, верхнюю половину груди и спину, регистрировалась почти у половины группы (44,6% или 29 пациентов). Максимальная топография элементов, дополнительно включающая кожу живота, была зафиксирована лишь в единичных случаях (3,1% или 2 пациента).

Табл.4.

Распределение больных с акне по локализации высыпаний

локализация	Количество больных	
	Абс. число	%
лицо	19	29,2
лицо, спина	15	23,1
лицо, спина, грудь	29	44,6
лицо, спина, грудь, живот	2	3,1
всего	65	100

Табл.5.

Сопутствующие заболевания у больных с акне

Сопутствующие заболевания	Количество больных	
	Абс. число	%
ДЖВП	18	27,7
Поликистоз яичников	9	13,8
Хронический гастрит	8	12,3
Хронический тонзиллит	6	9,2
Атопический дерматит	7	10,8
Гайморит	5	7,7

Анализ соматического и гинекологического анамнеза позволил выявить ряд часто сопутствующих патологий в исследуемой группе. Наибольшую распространенность демонстрировали

дискинезия желчевыводящих путей и синдром поликистозных яичников. Реже диагностировались хронические воспалительные процессы, включая гастрит и тонзиллит, а также атопи-

ческий дерматит и гайморит. При сборе анамнеза жизни установлено, что у 40% обследованных (26 человек) применялись нерациональные и агрессивные схемы ухода за кожей лица. Регулярное использование абразивных скрабов и спиртосодержащих лосьонов выступало дополнительным триггером, раздражающим кожные покровы и усугубляющим течение дерматоза.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам была назначена изолированная системная терапия препаратом «Изона» в суточной дозировке 20 мг. Лечебная тактика разрабатывалась с учетом необходимости достижения целевой кумулятивной дозы изотретиноина в пределах 120–150 мг на 1 кг массы тела. В связи с этим общая продолжительность терапевтического курса составила от 11 до 13 месяцев (в среднем $49,9 \pm 2,2$ недели). Оценка клинической эффективности проводилась амбулаторно в ходе каждого контрольного визита. Критериями оценки служили субъективные ощущения пациентов и объективные дерматологические показатели, включающие динамику количества комедонов, папулопустулезных элементов и узлов, а также степень выраженности поствоспалительной гиперпигментации и рубцовых дефектов. Начиная с трехмесячного этапа терапии инициировалось проспективное динамическое наблюдение за пациентами с интервалом один раз в два месяца.

Исходный клинический статус пациентов характеризовался присутствием множественных мелких папул конической формы насыщенно-розового цвета. Также визуализировались

пустулы с напряженной покрывкой и мутным содержимым наряду с единичными плотными узлами багрово-синюшного оттенка, не имеющими признаков флюктуации. Данные изменения затрагивали кожу лица, грудной клетки и спины, что сопровождалось расчетом индекса ADI на уровне $9,8 \pm 0,4$.

Ранний этап терапии, а именно первая неделя приема препарата, у большинства пациентов (61,5%) сопровождался транзиторным обострением дерматоза. Данный феномен проявлялся вспышкой появления новых узелковых и гнойничковых элементов в области лица и спины. В последующие 8–12 недель непрерывного лечения отмечалась позитивная динамика в виде стойкого уменьшения количества воспалительных инфильтратов. Уже к завершению первого месяца терапии у подавляющего большинства пациентов констатировалось существенное улучшение состояния кожных покровов, купирование острого воспалительного процесса и снижение выраженности себореи. К окончанию третьего месяца системного лечения у большинства лиц была достигнута полная или близкая к полной клиническая ремиссия угревой болезни.

В течение 6 месяцев проспективного наблюдения у небольшого числа пациентов (около 10%) наблюдались рецидивы акне, которые были менее выраженными, чем до начала лечения. Эти рецидивы успешно купировались с помощью топических препаратов. У большинства пациентов ремиссия сохранялась в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

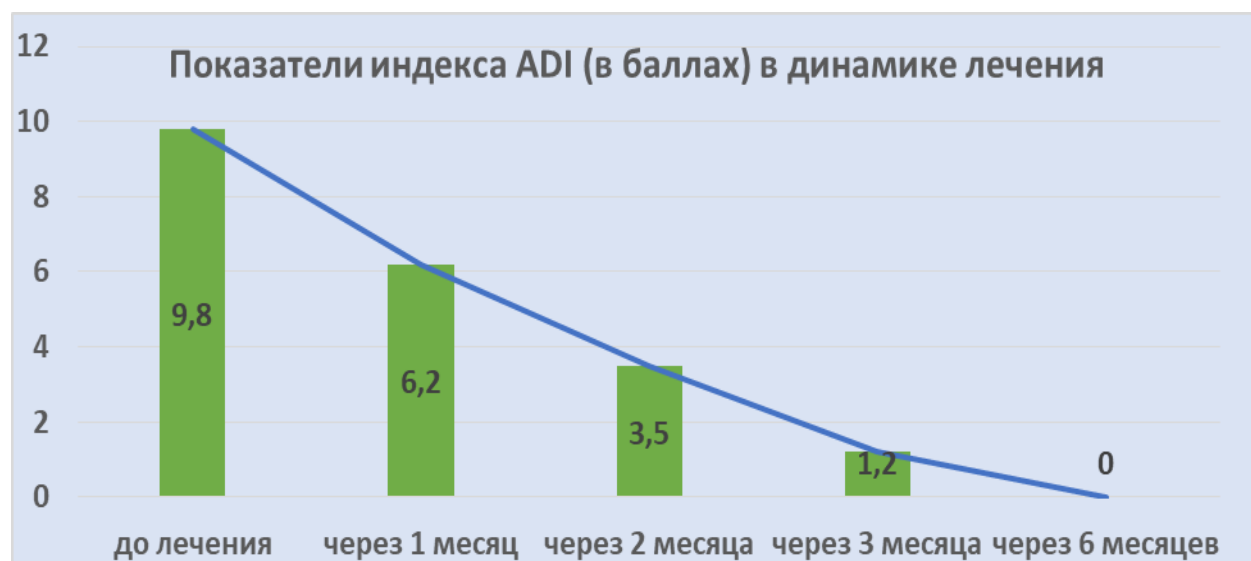


Рис. 1. Показатели индекса ADI у пациентов с акне в динамике лечения

Выводы:

1. У пациентов с акне преобладали воспалительные элементы в виде папул и папуло-пустул, а также комедоны и себорея.

2. Локализация высыпаний варьировала, но чаще всего поражались лицо, грудь и спина.

3. У пациентов часто встречались сопутствующие заболевания, такие как дискинезия желчевыводящих путей и поликистоз яичников.

4. Предшествующая терапия часто была неэффективной, кратковременной или приводила к раздражению кожи.

5. Монотерапия изотретиноином препаратом «Изона» в дозировке 20 мг в сутки (кумулятивное действие препарата составляла 120-150 мг/кг, продолжительность терапии 11-13 месяцев) была эффективной в большинстве случаев, приводя к ремиссии акне с минимальными побочными эффектами и высоким качеством жизни.

6. В начале лечения возможно обострение, но в дальнейшем наблюдается положительная динамика.

7. Основными особенностями терапии данным препаратом являются снижение суточной дозировки за счет длительного применения и соответственно уменьшение побочных действий препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варламова М.Н., Гребенюк В.Н., Шахова Е.В. Современные аспекты терапии акне // Лечащий врач. 2021;9:42-48.
2. Глибина М.В., Романцов М.Г. Современные подходы к терапии акне // Клиническая фармакология и терапия. 2022;31(4):5-12.
3. Захарова Е.В., Матушевская Е.В. Современные подходы к терапии акне // Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):4-12.
4. Кубанова А.А., Волкова Е.Н., Зудин Б.И. Акне и розацеа. Современные методы терапии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 240 с.
5. Монахов К.Н., Самцов А.В. Акне: современные аспекты патогенеза и

терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):18-27.

6. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни: руководство для врачей. – М.: МИА, 2020. – 888 с.

7. Титова Е.А., Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Особенности терапии акне у женщин // Клиническая дерматология и венерология. 2023;22(3):35-42.

8. Admani S., Jacob C. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologic Clinics*. 2020;38(2):229-236.

9. Aschoff R., Möller S., Haase R., Kuske M. Tolerability and efficacy of clindamycin/tretinoin versus adapalene/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(3):295-301.

10. Blasiak R.C., Stamey C.R., Burkhart C.N., et al. Current and emerging over-the-counter treatments for acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2016;15(7):798-802.

11. Gollnick H., Bettoli V., Lambert J., et al. A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016;30(9):1480-1492.

12. Habeshian K.A., Cohen B.A. Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics*. 2020;145(2):225-230.

13. Hayashi N., Akamatsu H., Iwatsuki K., et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: guidelines for the treat-

ment of acne vulgaris 2017. *J Dermatol*. 2018;45(8):898-935.

14. Marson J.W., Baldwin H.E. New concepts, concerns, and creations in acne. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):1-9.

15. Marson J.W., Baldwin H.E. An overview of acne therapy, part 2: hormonal therapy and isotretinoin. *Dermatol Clin*. 2019;37(2):195-203.

16. Melnichenko O.O., Sakaniya L.R., Semenova Yu.V., Korsunskaya I.M. Topical antibiotics in the treatment of acne tarda. *Consilium Medicum. Dermatology (Suppl)*. 2016;3:16-17. (In Russ.).

17. Ogé L.K., Broussard A., Marshall M.D. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475-484.

18. Otlewska A., Baran W, Batycka-Baran A. Adverse events related to topical drug treatments for acne vulgaris. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):513-521.

19. Seidler E.M., Kimball A.B. Use of isotretinoin for acne. *Dermatologic Clinics*. 2016;34(2):205-214.

20. Tan J.K., Tang J., Fung K., et al. Prevalence of common skin diseases in outpatients seen by dermatologists in Canada. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2021;25(1):53-59.

21. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74(5):945-973.e33.

SUMMARY PHARMACOTHERAPY OF VARIOUS SEVERITY OF ACNE

Isamukhamedova Saida Salikhovna

*Tashkent Medical University, Tashkent,
AKFA Medline University Hospital
(AMUH), Tashkent
saidakhonf@gmail.com*

Keywords: *acne, treatment strategy, severe acne, systemic retinoids.*

The article provides information on acne treatment strategies depending on the severity of the disease. In addition, based on our own data, an assessment of the effectiveness of low doses of systemic retinoids in patients with severe forms of acne is presented. The main features of low-dose systemic retinoid therapy are a reduction in the daily dosage due to prolonged use and, accordingly, a decrease side effects of the drug.

REZUME HUSNBUZARNING TURLI OG'IRLIK DARAJALARIDA FARMAKOTERAPIYA

Isamuxamedova Saida Solixovna

*Toshkent Tibbiyot Universiteti, Toshkent,
AKFA Medline University Hospital (AMUH),
Toshkent
saidakhonf@gmail.com*

Kalit so'zlar: *husnbuzar, davolash strategiyasi, og'ir shakldagi husnbuzarlari, sistem retinoidlar.*

Maqolada husnbuzarlarni og'irlik darajasiga qarab davolash strategiyalari haqida ma'lumotlar keltirilgan. Bundan tashqari, o'z materiallariga asoslanib, og'ir shakldagi husnbuzarlari bo'lgan bemorlarda sistem retinoidlarning kichik dozalarining samardorligi baholanadi. Sistem retinoidlarning kichik dozalari bilan davolashning asosiy xususiyatlari - bu uzoq muddatli foydalanish hisobiga kunlik dozani kamaytirish va shunga mos ravishda preparatning nojo'ya ta'sirlarini kamaytirishdir.

УДК: 616.28-008.14:622

КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ

Исмадиярова Зулайхо Дилмурод қизи - [ORCID](#).

Ҳамрақулова Муқаддасхон Асқаровна - [ORCID](#)

*НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ РУз
(г.Ташкент, Узбекистан)
dr.xoli.90@mail.ru*

Ключевые слова: профессиональная сенсоневральная тугоухость, производственный шум, горнорудная промышленность, профессиональный риск, условия труда, нейросенсорная тугоухость.

Проведено изучение клинико-гигиенических особенностей работников горнорудной промышленности с профессиональной сенсоневральной тугоухостью. Выполнена оценка структуры заболеваемости, основных жалоб, распространенности нарушений слуха, условий труда и воздействия производственного шума. Установлено, что профессиональная сенсоневральная тугоухость занимает одно из ведущих мест в структуре профессионально обусловленной патологии работников горнорудной промышленности.

Профессиональная сенсоневральная тугоухость является одной из наиболее распространенных форм профессиональной патологии среди работников шумовых профессий [1–3]. Несмотря на совершенствование средств индивидуальной защиты и внедрение современных технологий производства, проблема профессиональных нарушений слуха продолжает сохранять

высокую актуальность.

Горнорудная промышленность относится к числу отраслей с наиболее неблагоприятными условиями труда. В процессе добычи и переработки рудного сырья работники подвергаются воздействию комплекса вредных производственных факторов, включающих интенсивный производственный шум, вибрацию, запыленность воздуха рабочей зоны, неблагоприятный микроклимат и физические нагрузки [4–6].

Длительное воздействие указанных факторов приводит к развитию профессионально обусловленных заболеваний нервной системы, сердечно-сосудистой патологии, заболеваний опорно-двигательного аппарата и нарушений слуховой функции. Особое значение имеет производственный шум, который является одним из ведущих факторов риска развития профессиональной сенсоневральной тугоухости [7–9].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что развитие профессиональной тугоухости зависит не только от уровня шумового воздействия, но и от длительности профессионального стажа, характера трудовой деятельности и индивидуальных особенностей организма. В связи с этим изучение клинико-гигиенических особенностей работников горнорудной промышленности с профессиональной сенсоневральной тугоухостью имеет важное значение для совершенствования профилактических мероприятий и ранней диагностики профессиональной патологии [1,10].

Цель исследования. Изучить клинико-гигиенические особенности работников горнорудной промышленности с профессиональной сенсоневральной тугоухостью.

Научная новизна исследования заключается в комплексной оценке клинических проявлений, структуры заболеваемости, нарушений слуховой функции и условий труда работников горнорудной промышленности с профессиональной сенсоневральной тугоухостью.

Материалы и методы исследования. Проведено углубленное обследование 494 работников Чадакского рудоправления АО «Алмалыкский ГМК» за период 2021–2023 гг. Из общего числа обследованных у 337 работников были выявлены различные заболевания, а 157 человек были признаны практически здоровыми. Для решения поставленных задач использованы клинические, гигиенические, аудиологические и статистические методы исследования. Проведен анализ структуры забо-

леваемости, характера жалоб, профессионального маршрута, условий труда и факторов производственной среды.

Результаты исследования. Анализ структуры выявленной патологии показал, что профессиональная сенсоневральная тугоухость занимает одно из ведущих мест среди заболеваний, выявляемых у работников горнорудной промышленности. Данное обстоятельство свидетельствует о высокой медико-социальной значимости проблемы и необходимости совершенствования системы профилактических мероприятий на предприятиях горнодобывающего комплекса.

Следует отметить, что развитие профессиональной сенсоневральной тугоухости происходило на фоне длительного воздействия комплекса неблагоприятных производственных факторов. Наряду с шумом существенное значение имели вибрация, физические нагрузки и неблагоприятные условия производственной среды. Однако проведенный анализ показал, что именно шумовой фактор является определяющим в формировании нарушений слуховой функции.

У большинства обследованных работников заболевание развивалось постепенно и длительное время оставалось незамеченным самими пациентами. Первые клинические проявления чаще всего характеризовались появлением периодического шума в ушах, снижением разборчивости речи и затруднением восприятия высокочастотных звуков. По мере увеличения профессионального стажа отмечалось прогрессирование нарушений слуха и нарастание неврологической симптоматики.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у работников с профессиональной сенсоневральной тугоухостью нередко выявлялись сопутствующие неврологические нарушения в виде цефалгического, астенического и вестибулярного синдромов. Наличие данных нарушений свидетельствует о комплексном воздействии производственного шума на центральную нервную систему и подтверждает необходимость проведения не только аудиологического, но и неврологического обследования работников шумовых профессий.

Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований, свидетельствующих о высокой распространенности профессиональной тугоухости среди работников горнодобывающей промышленности и ведущей роли производственного шума в развитии нарушений слуховой функции.

Для оценки структуры выявленной патологии среди обследованных работников проведен анализ основных заболеваний, выявленных в ходе медицинского обследования (таблица 1).

Таблица 1

Структура выявленных заболеваний среди работников горнорудной промышленности

Заболевание	n	%
Вегетососудистая дистония	78	23,1
Гипертоническая болезнь	70	20,8
Нейросенсорная тугоухость	64	19,0
Остеохондроз позвоночника	47	13,9
Дисциркуляторная энцефалопатия	42	12,5
Кожные заболевания	22	6,5
Грыжа межпозвоночного диска	18	5,3
Ишемическая болезнь сердца	16	4,7

Как показал анализ, среди обследованных работников преобладали заболевания нервной системы и сердечно-сосудистой системы. Особого внимания заслуживает нейросенсорная тугоухость, которая была выявлена у 64 работников и составила 19,0% от

общей структуры выявленной патологии.

Для изучения основных клинических проявлений неврологической патологии проведен анализ жалоб обследованных работников (таблица 2).

Таблица 2

**Основные жалобы неврологического характера у
обследованных работников**

Жалобы	n	%
Онемение конечностей	156	73,6
Шум в ушах	67	31,6
Нарушение слуха	64	30,2
Головные боли	25	11,8
Общая слабость	9	4,2
Быстрая утомляемость	7	3,3
Нарушение сна	5	2,4
Головокружение	5	2,4

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности неврологических нарушений среди работников горнорудной промышленности. Наиболее часто обследованные предъявляли жалобы на онемение конечностей, шум в ушах и нарушение слуха, что может свидетельствовать о неблагоприятном воздействии произ-

водственных факторов на нервную систему и орган слуха.

Для оценки распространенности профессиональной сенсоневральной тугоухости проведен анализ результатов аудиологического обследования работников горнорудной промышленности (таблица 3).

Таблица 3

**Распределение работников по степени профессиональной
сенсоневральной тугоухости**

Степень тугоухости	n	%
I степень	49	76,6
II степень	12	18,8
III степень	3	4,7
Всего	64	100

Как видно из представленных данных, у большинства обследованных работников диагностирована I степень профессиональной сенсоневральной тугоухости. Удельный вес данной категории составил 76,6%. II степень заболевания выявлена у 18,8% обследованных, тогда как III степень встречалась значительно реже и составила 4,7%.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в большинстве случаев заболевание выявляется на ранних стадиях развития. Вместе с тем нали-

чие пациентов со II и III степенью тугоухости указывает на необходимость совершенствования системы ранней диагностики и профилактики профессиональных нарушений слуха.

Для изучения влияния профессиональной деятельности на развитие нарушений слуха проведен анализ распространенности профессиональной сенсоневральной тугоухости среди работников различных профессий (таблица 4).

Таблица 4

Распространенность профессиональной сенсоневральной тугоухости среди работников различных профессий

Профессия	Частота ПСНТ (%)
Машинист буровой установки	100,0
Машинист насосных установок	40,0
Дорожно-путевой рабочий	33,3
Машинист компрессорных установок	33,3
Дробильщик	23,5
Электрогазосварщик	21,7
Слесарь	17,2
Проходчик	14,6
Машинист электровоза	13,3

Анализ показал, что наиболее высокий риск развития профессиональной сенсоневральной тугоухости отмечается среди машинистов буровых установок, машинистов насосных установок, дорожно-путевых рабочих и машинистов компрессорных установок. Общей особенностью данных профессий является постоянное воздействие интенсивного производственного шума в течение всей рабочей смены.

У работников основных горных

профессий распространенность заболевания также оставалась высокой, что свидетельствует о значительном влиянии условий труда на формирование профессиональной патологии органа слуха.

Для оценки влияния производственного шума на развитие профессиональной сенсоневральной тугоухости проведен анализ уровней шумового воздействия на рабочих местах обследованных работников (таблица 5).

Таблица 5

**Характеристика шумового воздействия на рабочих местах
работников с высоким риском развития профессиональной
сенсоневральной тугоухости**

Профессия	Уровень шума (дБА)	Класс условий труда
Проходчик	93,0	3.2
Машинист буровой установки	91,1	3.2
Машинист погрузочной машины	92,2	3.2
Дробильщик	87,4	3.1
Машинист электровоза	87,8	3.1

Полученные результаты свидетельствуют о том, что профессиональная сенсоневральная тугоухость формируется преимущественно у работников с длительным профессиональным стажем и постоянным воздействием производственного шума. По мере увеличения стажа работы отмечается тенденция к прогрессированию нарушений слуховой функции и увеличению частоты неврологических расстройств.

Анализ профессионального маршрута обследованных работников показал, что большинство случаев профессиональной сенсоневральной тугоухости регистрировалось у лиц со стажем работы более 15 лет. Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости между продолжительностью шумового воздействия и частотой формирования нарушений слуховой функции.

Как показали результаты исследования, уровни производственного шума на большинстве рабочих мест значительно превышали предельно допустимые значения. Наиболее высокие показатели зарегистрированы

у проходчиков, машинистов буровых и погрузочных установок, где уровни шума достигали 91–93 дБА.

Установлено, что длительное воздействие шума высокой интенсивности способствует развитию профессиональной сенсоневральной тугоухости и является одним из ведущих факторов риска формирования нарушений слуховой функции у работников горно-рудной промышленности.

Сравнительный анализ результатов клинического и гигиенического обследования показал наличие тесной взаимосвязи между условиями труда и распространенностью профессиональной сенсоневральной тугоухости. По мере увеличения профессионального стажа и продолжительности воздействия шума отмечалось повышение частоты выявления нарушений слуха.

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие профессиональной сенсоневральной тугоухости является результатом длительного воздействия комплекса неблагоприятных производственных факторов. Однако ведущая роль в формировании

заболевания принадлежит производственному шуму, воздействующему на работников в течение многих лет трудовой деятельности.

Проведенное исследование подтверждает необходимость совершенствования системы профилактических мероприятий, направленных на снижение шумовой нагрузки, повышение эффективности периодических медицинских осмотров и раннее выявление нарушений слуховой функции у работников горнорудной промышленности.

Выводы

1. Среди обследованных работников горнорудной промышленности нейросенсорная тугоухость выявлена у 19,0% случаев и занимает одно из ведущих мест в структуре профессионально обусловленной патологии.

2. Наиболее частыми жалобами обследованных работников являлись онемение конечностей, шум в ушах и нарушение слуха.

3. У большинства пациентов с профессиональной сенсоневральной тугоухостью диагностирована I степень заболевания (76,6%).

4. Распространенность профессиональной сенсоневральной тугоухости зависит от характера профессиональной деятельности и условий труда работников.

5. Наиболее высокий риск развития заболевания установлен у работников профессий, связанных с длительным воздействием интенсивного производственного шума.

6. Уровни шума на большинстве обследованных рабочих мест превышают допустимые нормативные значения и соответствуют вредным условиям труда.

7. Производственный шум являет-

ся ведущим фактором риска развития профессиональной сенсоневральной тугоухости у работников горнорудной промышленности.

8. Полученные результаты обосновывают необходимость совершенствования системы ранней диагностики, профилактики и диспансерного наблюдения работников шумовых профессий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World Report on Hearing. Geneva: WHO; 2021.

2. Nelson D.I., Nelson R.Y., Concha-Barrientos M., Fingerhut M. The global burden of occupational noise-induced hearing loss. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):446–458.

3. Lie A., Skogstad M., Johannessen H.A. Occupational noise exposure and hearing: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89(3):351–372.

4. Masterson E.A., Bushnell P.T., Therman C.L., Morata T.C. Hearing impairment among noise-exposed workers in the United States. *Am J Ind Med.* 2016;59(4):287–298.

5. Le T.N., Straatman L.V., Lea J., Westberg B. Current insights in noise-induced hearing loss. *Noise Health.* 2017;19(87):41–48.

6. Денисов Э.И. Неспецифические эффекты воздействия шума. *Гигиена и санитария.* 2007;6:54–56.

7. Tashpulatova G.A., Usmanov I.A., Krasavin A.N., Asenbaeva T.A. Hygienic Assessment Of Electromagnetic Pollution Of The Production Environment By Collective Access Points Of The Wi - Fi Standard // *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2025, 15(3): 577-580 DOI: 10.5923/j.ajmms.20251503.19.

8. Панкова В.Б. Профессиональная

тугоухость. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

9. Крюков А.И. Сенсоневральная тугоухость. Москва; 2019.

10. Sliwinska-Kowalska M., Davis A. Noise-induced hearing loss. Noise Health. 2012;14(61):274-280.

11. WHO/ILO Joint Estimates of the Work-related Burden of Disease and Injury. Geneva; 2021.

12. Ташпулатова Г.А., Халмуратов Б.З. Вопросы гигиенического нормирования и контроля городского шумового загрязнения в международной практике и в Республике Узбекистан // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии Ежегодный научно-практический журнал. Ташкент, 2025. - Выпуск 9 (№14). - С.382-387.

REZUME

KASBIY SENSORINEVRAL ESHITISH PASAYISHI BO'LGAN TOG'-KON SANOATI XODIMLARINING KLINIK-GIGIYENIK TAVSIFI

Ismadiyarova Zulaykho
Dilmurod qizi,
Khamrakulova
Mukaddaskhon Askarovna

O'zR SSV Sanitariya, gigiyena va kasb kasalliklari ilmiy-tadqiqot instituti (Toshkent, O'zbekiston)
dr.xoli.90@mail.ru

Kalit so'zlar: kasbiy sensorinevral eshitish pasayishi, ishlab chiqarish shovqini, tog'-kon sanoati, kasbiy xavf, mehnat sharoitlari, neyrosensor eshitish pasayishi.

Kasbiy sensorinevral eshitish pasayishi bo'lgan tog'-kon sanoati xodimlarining klinik-gigiyenik xususiyatlari o'rganildi. Kasallanish tarkibi, asosiy shikoyatlar, eshitish buzilishlarining tarqalganligi, mehnat sharoitlari hamda ishlab chiqarish shovqinining ta'siri baholandi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, kasbiy sensorinevral eshitish pasayishi tog'-kon sanoati xodimlarida kasb bilan bog'liq patologiyalar tarkibida yetakchi o'rinlardan birini egallashi aniqlandi.

SUMMARY

CLINICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF MINING WORKERS WITH OCCUPATIONAL SENSORINEURAL HEARING LOSS

Ismadiyarova Zulaykho Dilmurod qizi,
Khamrakulova
Mukaddaskhon Askarovna

Research Institute of Sanitation, Hygiene, and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)
dr.xoli.90@mail.ru

Keywords: occupational sensorineural hearing loss, industrial noise, mining industry, occupational risk, working conditions, neurosensory hearing loss.

A study was conducted to investigate the clinical and hygienic characteristics of mining industry workers with occupational sensorineural hearing loss. The structure of morbidity, major complaints, prevalence of hearing disorders, working conditions, and the impact of occupational noise exposure were assessed. The findings demonstrated that occupational sensorineural hearing loss occupies one of the leading positions in the structure of work-related diseases among mining industry workers.

УДК 617.735-007.23-02:617.753.2

CHORIOCAPILLARIS PERFUSION IN MYOPIC PATIENTS WITH PERIPHERAL CHORIORETINAL DEGENERATION

¹Kamilov Khalidjan Makhamadjanovich - [ORCID](#)

²Zakirkhojayev Rustam Asralovich - [ORCID](#)

²Mukhammadjanova Madina Omanullo kizi - [ORCID](#)

¹*Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers*

²*Tashkent State Medical University.*

madinka1903@gmail.com

Keywords: *myopia; peripheral chorioretinal degeneration; choroid; optical coherence tomography angiography.*

Introduction. Peripheral chorioretinal degenerations (PCRDs) represent one of the most clinically significant complications of myopia and are associated with an increased risk of retinal tears and rhegmatogenous retinal detachment. Myopia As the prevalence of moderate and high myopia continues to rise worldwide, the incidence of peripheral retinal degenerative changes and related vitreoretinal complications is also increasing. Previous studies have demonstrated a close relationship between axial elongation of the eye, progressive retinal stretching, and the development of peripheral retinal abnormalities in myopic eyes [1,2,3].

In recent years, particular attention has been focused on the role of the choroid and choriocapillaris microcirculation in the pathogenesis of myopic fundus alterations. Choroidal thinning and vascular remodeling are considered important structural manifestations of myopic eye elongation and may contribute to impaired metabolic support of the outer retina. Although several studies have report-

ed reduced choroidal thickness in myopia, the characteristics of choriocapillaris perfusion in patients with PCRDs remain insufficiently investigated [1,4,5,6,7]. Optical coherence tomography angiography (OCTA) provides a noninvasive method for quantitative assessment of chorioretinal microcirculation and enables evaluation of biomarkers such as choriocapillaris flow deficit and choriocapillaris vessel density [2,8,9, 10,11]. Assessment of these parameters may improve understanding of the vascular mechanisms underlying peripheral degenerative retinal changes and expand the possibilities for early diagnosis and risk stratification of complicated myopia.

Purpose. To investigate the characteristics of choriocapillaris perfusion and their association with the presence of peripheral chorioretinal degeneration in patients with myopia using optical coherence tomography angiography.

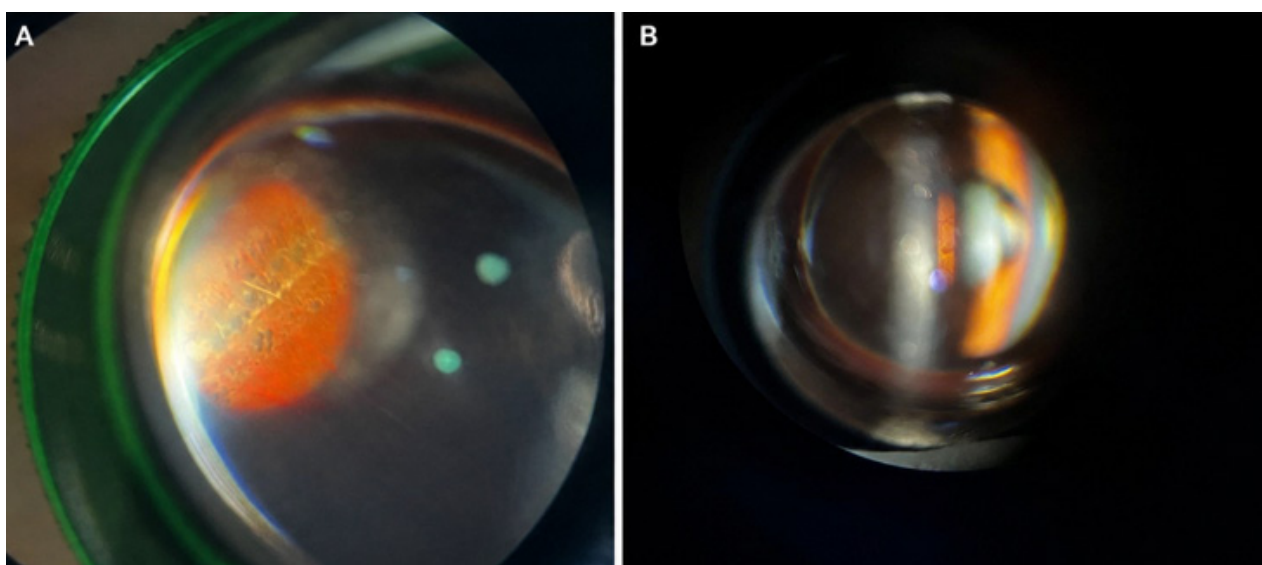
Materials and Methods. The study included 65 patients (130 eyes) with varying degrees of myopic refractive error who

were examined between 2024 and 2026 at the Ziyο Bakhsh Clinic. The main group consisted of 34 patients (68 eyes) with signs of PCRД, while the control group included 31 patients (62 eyes) without peripheral retinal degenerative changes. The

diagnosis of PCRД was established based on fundus ophthalmoscopy using a Volk SuperField aspheric lens. Representative clinical images of peripheral retinal degenerative lesions observed during fundus examination are presented in Figure 1.

Figure 1.

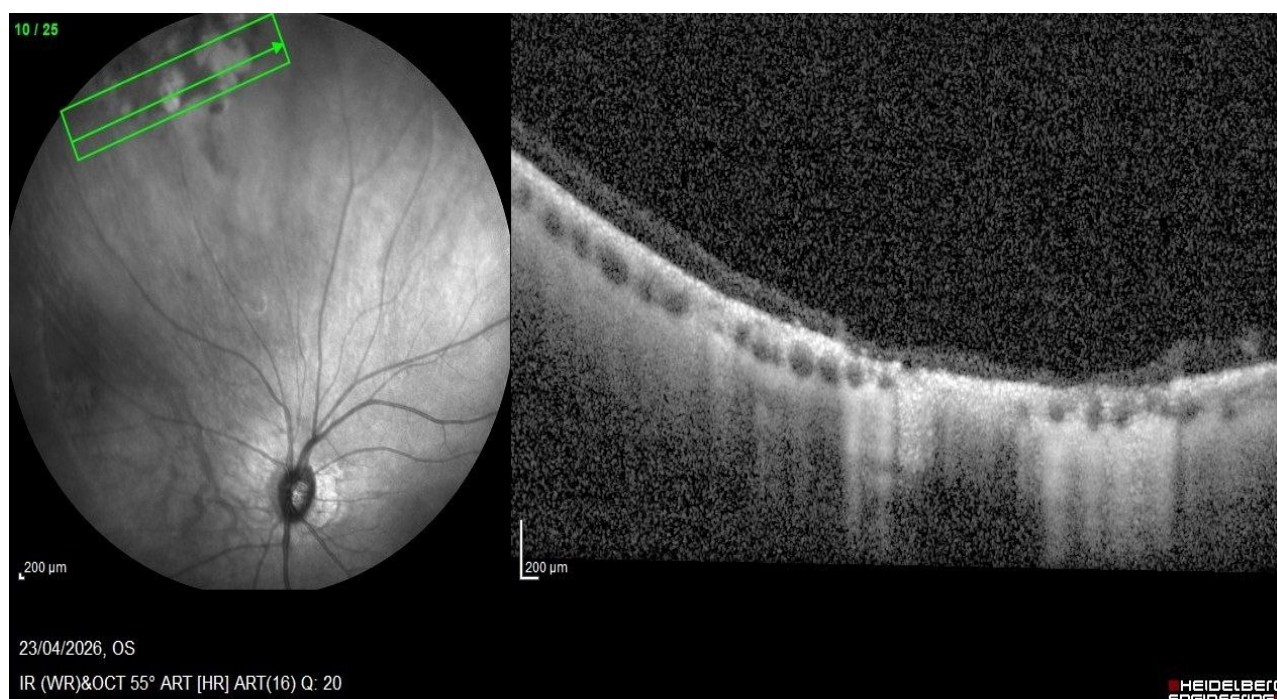
Figure 1. Clinical appearance of peripheral chorioretinal degeneration (PCRД) during indirect ophthalmoscopy using a Volk SuperField lens.



Note. (A) Lattice degeneration of the peripheral retina characterized by retinal thinning and pigmentary alterations. (B) Peripheral retinal tear identified during fundus examination.

Inclusion criteria were age over 18 years, the presence of myopia, and clear ocular media. Exclusion criteria included previous vitreoretinal surgery, glaucoma, inflammatory eye diseases, diabetic retinopathy, macular pathology, and systemic diseases potentially affecting the choroidal vasculature. All patients underwent a standard ophthalmological examination including best-corrected visual acuity assessment, autorefractometry, slit-lamp biomicroscopy, tonometry, and fundus ophthalmoscopy. Choroidal parameters were assessed using enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) with the Spectralis OCT system (Heidelberg Engineering, Germany). Subfoveal choroidal thickness and the choroidal vascularity index were analyzed. Representative infrared reflectance and corresponding OCT images demonstrating the structural characteristics of paving-stone degeneration in a myopic eye are presented in Figure 2.

Figure 2.

Figure 2. Structural OCT characteristics of peripheral paving-stone degeneration in a myopic eye

Note. On infra-red imaging, pavingstone degeneration appears as hyporeflective lesions

Peripheral OCT highlights thinning of the retina at lesions and subsequent increased choroidal visibility

In addition, all patients underwent OCT angiography of the macular area using a standard 6×6 mm scan protocol. Choriocapillaris perfusion parameters, including choriocapillaris flow deficit and choriocapillaris vessel density, were evaluated. Flow deficit was defined as the percentage area of non-perfused regions within the choriocapillaris layer, while vessel density was defined as the density of vascular signal within the choriocapillaris slab. All measurements were obtained automatically using the device's built-in software. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 26.0. Quantitative data are presented as mean ± standard deviation ($M \pm SD$). Student's t-test was

used for comparison of quantitative variables, and Pearson's chi-square test was applied for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The study results demonstrated no statistically significant differences between the groups in terms of age or sex distribution ($p > 0.05$). Patients with PCRD showed more severe myopic refractive error and greater axial length compared with patients without PCRD. High myopia (> -6.0 D) was significantly more frequent in the PCRD group, being detected in 72.1% of eyes versus 41.9% in the control group ($p = 0.001$) (Table 1).

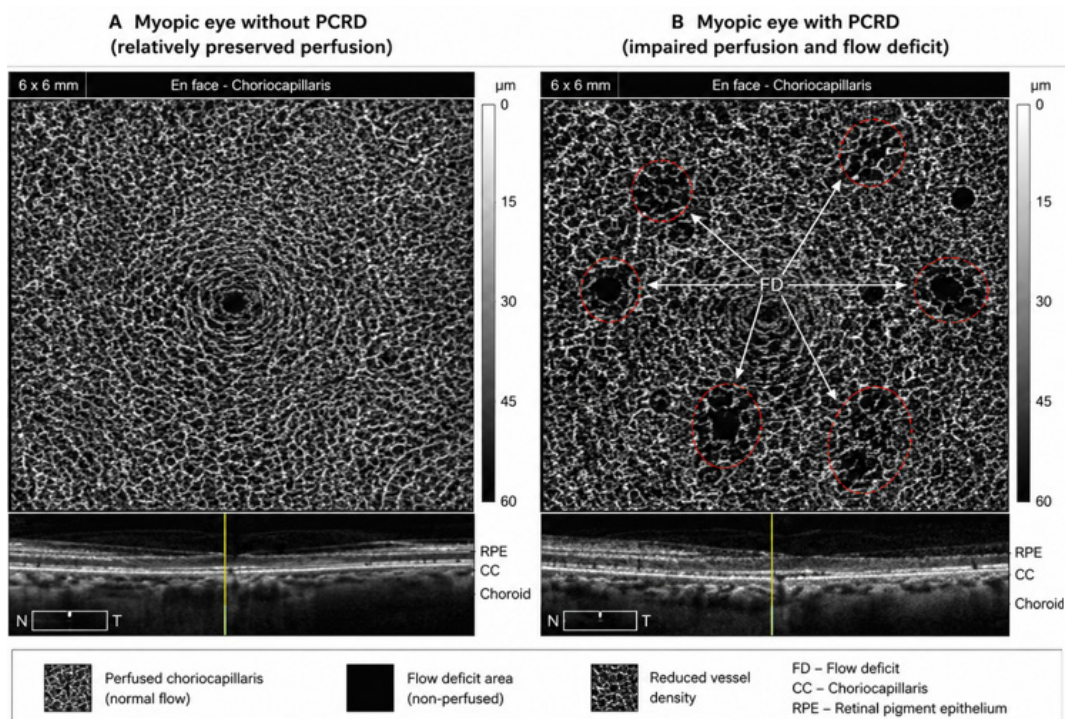
Table 1.

Clinical and demographic characteristics of the examined patients

Parameter	PCRD group (n=34 patients, 68 eyes)	Non-PCRD group (n=31 patients, 62 eyes)	<i>p</i>
Age, years	27,8±6,4	26,9±5,9	0,421
Male, n (%)	15 (44,1)	14 (45,2)	0,894
Female, n (%)	19 (55,9)	17 (54,8)	0,894
Number of eyes, n	68	62	–
Spherical equivalent, D	–7,12±2,34	–5,48±1,96	<0,001
High myopia (> –6,0 D), n (%)	49 (72,1)	26 (41,9)	0,001
Axial length, mm	26,84±1,12	25,71±0,94	<0,001
Intraocular pressure, mmHg	15,1±2,3	15,4±2,1	0,478
Best-corrected visual acuity	0,84±0,12	0,91±0,09	0,003

Note. Student's t-test was used for comparison of quantitative variables, and Pearson's chi-square test was applied for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Figure 3.

Schematic representation of choriocapillaris perfusion in myopic eyes with and without PCRD based on OCTA-derived parameters

Note. A) Myopic eye without peripheral chorioretinal degeneration demonstrating relatively preserved choriocapillaris perfusion. B) Myopic eye with peripheral chorioretinal degeneration showing multiple flow deficit areas and reduced vessel density.

Analysis of OCT angiography parameters revealed statistically significant signs of impaired choriocapillaris perfusion in patients with PCRD compared with patients without peripheral retinal degenerative changes. Representative schematic visualization of the observed choriocapillaris perfusion differences between eyes with and without PCRD is presented in

Figure 3.

The PCRD group demonstrated increased choriocapillaris flow deficit and decreased choriocapillaris vessel density, accompanied by a reduction in the choroidal vascularity index. An elevated flow deficit ($>18\%$) was significantly more frequent in patients with PCRD ($p<0.001$) (Table 2).

Table 2.

OCTA parameters of choriocapillaris perfusion in patients with and without PCRD

Parameter	PCRD group (n=68 eyes)	Non-PCRD group (n=62 eyes)	<i>p</i>
Choriocapillaris flow deficit, %	18,7 $\pm$ 4,3	14,9 $\pm$ 3,6	<i><0,001</i>
Choriocapillaris vessel density, %	46,8 $\pm$ 3,9	50,2 $\pm$ 4,1	<i><0,001</i>
Choroidal vascularity index, %	61,8 $\pm$ 3,9	64,1 $\pm$ 4,1	<i>0,002</i>
Increased flow deficit ($>18\%$), n (%)	39 (57,4)	15 (24,2)	<i><0,001</i>

Note. Student's t-test was used for comparison of quantitative variables, and Pearson's chi-square test was applied for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p<0,05$.

Discussion. The present study demonstrated that patients with PCRD had significantly impaired choriocapillaris perfusion compared with myopic patients without peripheral retinal degenerative changes. Eyes with PCRD were characterized by increased choriocapillaris flow deficit and decreased choriocapillaris vessel density, accompanied by a reduction in the choroidal vascularity index. These findings suggest that, in addition to structural choroidal alterations, microvascular impairment of the choriocapillaris may play an important role in the development of peripheral retinal degeneration in myopic eyes. The observed association between PCRD

and higher prevalence of high myopia and greater axial length is consistent with previous studies reporting progressive choroidal and retinal remodeling in elongated myopic eyes.

Particular attention should be paid to the combined reduction in choroidal vascularity and choriocapillaris perfusion observed in the PCRD group. Chronic hypoperfusion of the choriocapillaris may contribute to impaired metabolic support of the outer retina and retinal pigment epithelium, thereby promoting degenerative peripheral retinal changes. The significantly higher frequency of elevated flow deficit values in eyes with PCRD fur-

ther supports the potential role of choroidal microcirculatory insufficiency in the pathogenesis of peripheral retinal degeneration in myopia. These results indicate that OCT angiography biomarkers may have clinical value for early detection and risk stratification of peripheral retinal degenerative changes in myopic patients.

Conclusion. In patients with myopia, the presence of PCRD is associated not only with structural choroidal thinning but also with impaired choriocapillaris perfusion as assessed by OCT angiography. Eyes with PCRD demonstrated higher choriocapillaris flow deficit values and lower choriocapillaris vessel density, which may indicate the involvement of choroidal microcirculatory disturbances in the pathogenesis of peripheral retinal degenerative changes.

REFERENCES

1. Neelam K, Ng SM, Ho EL, Au Eong KG. Lacquer cracks in pathological myopia: a clinical review. *Eye (Lond)*. 2024;38(15):2859-2873. doi:10.1038/s41433-024-03183-1.
2. Haarman AEG, Enthoven CA, Tide-man JWL, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klawer CCW. The complications of myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(4):49. doi:10.1167/iovs.61.4.49.
3. Lai TY, Fan DS, Lai WW, Lam DS. Peripheral and posterior pole retinal lesions in association with high myopia: a cross-sectional community-based study in Hong Kong. *Eye (Lond)*. 2008;22(2):209-213. doi:10.1038/sj.eye.6702573.
4. Watt NA, Hockley N, Armitage JA. Exploring the risk: peripheral retinal degenerations in young Australian adults. *J Clin Med*. 2025;14(10):3501. doi:10.3390/jcm14103501.
5. Максудова Л.М., Тураева Ё.М. Травмы зрительного анализатора при различной локализации краниоорбитального повреждения. "Современные технологии в офтальмологии", №3 (43), 2022, Россия, С. 261-263.
6. Камилов Х.М., Максудова Л.М., Тураева Ё.М. Сравнительный анализ реакций зрачков при краниоорбитальных поражениях в экстренной медицине. *Инфекция, иммунитет и фармакология*. Ташкент, 2022, № 1. С. 86-94.
7. Naik GT, Achar P, Dsouza NDA, Beary MSM. Fundus changes in high myopia in relation to axial length of the globe. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14(Suppl 1):S649-S653. doi:10.4103/jpbs.jpbs_828_21.
8. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Nov;67:30-55. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.07.002.
9. Naik GT, Achar P, Dsouza NDA, Beary MSM. Fundus changes in high myopia in relation to axial length of the globe. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14(Suppl 1):S649-S653. doi:10.4103/jpbs.jpbs_828_21.
10. Lin Y, Xie B, Lin C, Qiu X, Chen W, Huang D, Huang Z. Impact of Laser Photocoagulation for Peripheral Retinal Degeneration and Breaks on Macular Structure and Function. *Curr Eye Res*. 2026 May;51(5):551-560. doi: 10.1080/02713683.2025.2611843.
11. Zhang W, Yang F, Chen S, et al. Peripheral and posterior pole retinal changes in highly myopic Chinese children and adolescents. *BMC Ophthalmol*. 2024;24:65. doi:10.1186/s12886-024-03328-6.

РЕЗУМЕ

МИОПИЈАСИ БО'ЛГАН БЕМОРЛАРДА ПЕРИФЕРИК ХОРИОРЕТИНАЛ ДЕГЕНЕРАТСИЈАЛАРНИНГ ХОРИОКАПИЛЛЯР ПЕРФУЗИЈАСИ

**Komilov Xolidjon Maxamadjonovich,¹
Zakirxojayev Rustam Asralovich,²
Muxammadjanova Madina
Omanullo qizi²**

¹ *Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini
rivojlantirish markazi,*

² *Toshkent davlat tibbiyot universiteti
madinka1903@gmail.com*

Kalit so'zlar: *miopiya, periferik xorioretinal degeneratsiya, xorioideya, optik kogerent tomografiya angiografiyasi.*

Tadqiqotga turli darajadagi miopiya bo'lgan 65 nafar bemor (130 ta ko'z) kiritildi. Asosiy guruhni periferik xorioretinal degeneratsiyasi (PXRД) bo'lgan 34 nafar bemor (68 ta ko'z), nazorat guruhini esa periferik to'r parda degenerativ o'zgarishlari bo'lmagan 31 nafar bemor (62 ta ko'z) tashkil etdi. Barcha bemorlar standart oftalmologik tekshiruvdan, chuqurlashtirilgan tasvirlash rejimiga ega optik kogerent tomografiyadan (EDI-OCT) hamda makula sohasining OKT-angiografiyasidan (OCT-A) o'tkazildi. Subfoveal xorioidal qalinlik, xorioidеya tomirlanish indeksi, xoriokapillyar oqim defitsiti va xoriokapillyar tomirlar zichligi tahlil qilindi. PXRД bo'lgan bemorlarda PXRД bo'lmagan bemorlarga qaraganda xoriokapillyar oqim defitsitining statistik jihatdan sezilarli darajada oshishi ($p<0.001$) va xoriokapillyar tomirlar zichligining kamayishi ($p<0.001$) aniqlandi.

Shuningdek, xorioideya tomirlanish indeksi ham PXRД guruhida sezilarli darajada past bo'ldi ($p=0.002$). Miopiyasi bor bemorlarda PXRДning mavjudligi xoriokapillyar perfuziyaning buzilishi va xorioidеyaning tomirli ko'rsatkichlari pasayishi bilan bog'liqdir.

РЕЗЮМЕ

ХОРИОКАПИЛЛЯРНАЯ ПЕРФУЗИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ХОРИОРЕТИНАЛЬНЫХ ДЕГЕНЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИОПИЕЙ

**Камилов Халиджан Махамаджанович,¹
Закирхожаев Рустам Асралович,²
Мухаммаджанова Мадина
Оманулло кизи²**

¹ *Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников*

² *Toshkent davlat tibbiyot universiteti
madinka1903@gmail.com*

Ключевые слова: *миопия; периферическая хориоретинальная дегенерация; сосудистая оболочка глаза (хориоидея); оптическая когерентная томография ангиография.*

В исследование было включено 65 пациентов (130 глаз) с миопией различной степени. Основную группу составили 34 пациента (68 глаз) с ПХРД (периферической хориоретинальной дегенерацией), а контрольную группу – 31 пациент (62 глаза) без дегенеративных изменений периферии сетчатки. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография в режиме улучшенного глубокого изображения (EDI-OCT), а также ОКТ-ангиография (ОСТА) макулярной зоны. Анализировались субфовеальная толщина хориоидеи, индекс сосудистой сети хориоидеи, дефицит хориокапиллярного кровотока и плотность хориокапиллярных сосудов. У пациентов с ПХРД было выявлено статистически значимое увеличение дефицита хориокапиллярного кровотока ($p<0.001$) и снижение плотности хориокапиллярных сосудов ($p<0.001$) по сравнению с пациентами без ПХРД. Индекс сосудистой сети хориоидеи также был достоверно ниже в группе с ПХРД ($p=0.002$). Наличие ПХРД у пациентов с миопией связано с нарушением хориокапиллярной перфузии и снижением сосудистых параметров хориоидеи.

UO'K 615.322:615.9:616-008.9

QO'RG'OSHIN XLORID TA'SIRIDA YUZAGA KELGAN GIPERGLIKEMIYANI O'SIMLIK LARDAN OLINGAN BIOLOGIK FAOL MODDALAR YORDAMIDA KORREKSIYA QILISH

Karimova Irodaxon Ibroximjonovna - [ORCID](#)

O'zbekiston Milliy universiteti, Toshkent

iro.fiziology@gmail.com

Kalit so'zlar: *qo'rg'oshin xlorid, intoksikatsiya, uglevodlar almashinuvi, giperglikemiya, farmakologik korreksiya, antioksidant moddalar, Kemferol, Prenalon, Vitalon, Adonis ekstrakti, qondagi glyukoza.*

Material va metodlar: Tadqiqotlar 50 dan ortiq laboratoriya oq kalamushlarida olib borildi. Tajriba uchun voyaga yetgan (6 oylik) kalamushlar tanlandi. Hayvonlar toza, yorug', havo almashib turadigan xonalarda alohida kataklarda saqlandi. Har bir katakka beshtadan kalamush qo'yildi. Kataklar plastmassadan yasalgan bo'lib, o'lchami 50x30x28 sm edi. Xonaning harorati 22-24 °S, havoning nisbiy namligi esa 40-60% ni tashkil etdi. Kalamushlarning oziqlanishi va suv ichishi cheklanmagan edi. Hayvonlarning ozuqasi quyidagilardan: bug'doy, pista, sut mahsulotlari, go'sht mahsulotlari, bug'doy noni, ko'katlar, sabzavotlar, osh tuzi, kambikormdan iborat edi. Tajriba uchun olingan kalamushlarning tana massalari 200-220 g. ni tashkil etdi.

Qo'rg'oshinli intoksikatsiya modelini tuzish

Tadqiqotda qo'llanilgan hayvonlarga ertalab soat 5,0 mg/kg dozada qo'rg'oshin xlorid tuzi tajribaning 5-, 10-, 20- va 30-kunlarida perooral yo'l bilan zond orqali berildi. Hayvonlar intoksikatsiyadan so'ng yuqoridagi kunlar tartibida tekshirildi.

Nazorat guruxi sifatida intakt hayvonlar olingan. Og'ir metal tuzlari ta'sir ettirilgan hayvonlarni korrektsiyalashda o'simlik faol moddalari qo'yidagicha tartibda amalga oshirildi.

Tajriba hayvonlari 6 ta guruxga ajratildi:

- 1-tajriba guruxi- nazorat;
- 2-tajriba guruxi -qo'rg'oshin xlorid;
- 3-tajriba guruxi -qo'rg'oshin xlorid + Prenalon (5,0 g/kg);
- 4-tajriba guruxi -qo'rg'oshin xlorid + Vitalon (20,0 mg/kg);
- 5-tajriba guruxi -qo'rg'oshin xlorid + Kemferol (5,0 mg/kg);
- 6-tajriba guruxi -qo'rg'oshin xlorid+ Adonis (10,0 mg/kg);

Tajribalarga tayyorlash texnikasi

Hayvonlar ertalab soat 8-10 oralig'ida ovqat berilmasdan dekapitatsiya usulida jonsizlantirildi. Jonsizlantirilgan hayvonlarning qorin qismi zudlik bilan ochilib ingichka ichagi ajratilib muzli suv to'ldirilgan idish ustidagi oynaga qo'yildi va tajribalar uchun ishlatildi.

Qondagi glyukoza miqdorini glyukozaoksidaza usulida aniqlash

Biologik suyuqliklarda glyukoza miqdorini fermentativ usulda aniqlash uchun asosan glyukozaoksidaza usulidan foydalaniladi. Ushbu usul glyukozani boshqa uglevodlar va uglevod bo'lmagan qaytariluvchi moddalar birgalikda bo'lmaganda ham aniqlash imkonini beradi. Buning uchun sentrifuga probirkasiga 1,8 ml antikoagulyant eritmasidan solinadi va uning ustiga 0,2 ml qon qo'shildi va aralashtirildi. Keyin 5 minutdan to 7 minutgacha oralig'ida minutiga 3000 aylana tezligida sentrifuga qilindi. So'ngra sentrifugatdan 0,1 ml dan toza probirkalarga olindi, ularga 1,0 ml dan glyukozaoksidaza reagentidan qo'shildi, chayqatilib, 1 soat davomida xona xaroratida saqlandi. Xona xaroratida saqlangan vaqtdi xar 10-15 minutda probirkalar chayqatilib turildi. Shundan so'ng 520 nm to'lqin uzunligida 3 mm li kyuvetalarda o'lchandi. Undan tashqari ish davomida tarkibida 10 mmol/l glyukoza tutgan standart glyukoza eritmasidan aniqlanayotgan sinamalarni solishtirish uchun foydalanildi.

Natijalar: Olingan natijalardan shuni aytish mumkinki, qo'rg'oshinli intoksikatsiya kalamushlar qonida glyukoza miqdorini oshirib giperglikemik xolatni keltirib chiqargan. Ayniqsa ushbu ko'rsatgich tadqiqotning 30-kunida giperglikemiya xolat eng yuqori darajaga yetgan. O'rganilgan moddalar orasida Kemferol eng yuqori gipoglikemik va korreksion samara ko'rsatdi.

Xulosa. O'rganilgan moddalar orasida Kemferol moddasidan keyin Prenalon moddasi xam barqaror ijobiy ta'sir namoyon qildi. Adonis moddasining ta'siri o'rtacha darajada ta'sir qilgan bo'lsa, Vitalonning giperglikemiyaning va korreksion samara ko'rsatgan. Shuning uchun qo'rg'oshinli

intoksikatsiya sharoitida uglevod almashinuvidagi buzilishlarni korreksiya qilishda Kemferol eng istiqbolli modda sifatida baxolanishi mumkin.

Jahonda bugungi kunda og'ir metall tuzlarini atrof muhitga tarqalishi natijasida tabiatda, tirik organizmlarda yuzaga kelayotgan patologik holatlarni oldini olish va davolashga alohida e'tibor qaratilmoqda. Atrof-muhitni ifloslanishini asosiy sababalaridan biri og'ir metal tuzlarining tuproq va suv muhitida yig'ilishidir. Og'ir metal tuzlarining asosiy vakillaridan qo'rg'oshin, simob, nikel, mis, rux va xrom hisoblanadi. Sa'noati rivojlangan davlatlarda olib borilgan monitoringlar natijalarida ularni xavoda, tuproqda va suvdagi miqdori bir necha barobar ortganligi qayd qilingan. Ular asosan sa'noat chiqindilari, transport, qishloq ho'jaligi mahsulotlari va pestitsid va gerbitsidlar orqali tuproqqa tushadi. Ushbu ksenobiotiklar boshqa bir qator ekotizimlarni o'zgartirishi bilan birga ayniqsa tuproq, suv, o'simliklarning ekologik holatini balki unda kechadigan biokimyoviy jarayonlarni ham o'zgarishiga olib kelgan. Natijada ular o'simliklar tomonidan o'zlashtirilib, oziq zanjiri orqali organizmga tushadi. Og'ir metallar ta'sirida axoli o'rtasida turli kasalliklar, jumladan qo'rg'oshin bilan kasallanish holatlari sezilarli ortgan bo'lib buning natijasida organizm immun tizimning zayiflashiga olib kelgan. Sa'noat tarmoqlaridan chiqayotgan toksik elementlar qishloq xo'jaligi mahsulotlarini yetishtirish maqsadida foydalaniladigan tuproqlarning fizik-kimyoviy xossalari o'zgarishiga sabab bo'lgan [1,2]. Atrof-muhitga kadmiy (Cd) yoki qo'rg'oshin (Pb) ta'siri mustaqil ravishda 2-toifa Qo'rg'oshin va surunkali buyrak kasalligi xavfining oshishi bilan bog'liqdir. Olib borilgan tadqiqotlarda zaharli metallarni bir vaqtda ta'sir qilishi

natijasida Cd va Pb moddalarining birgalikda, ta'sir qilishi buyrak funksiyasi va Qo'rg'oshin xavfiga teng darajada ta'sir qilishini ko'rsatadi [3].

Oxirgi yillarga kelib fan-texnikaning rivojlanishi natijasida yer sharining deyarli ko'pgina xududlarida turli xil sanoat chiqindilari, tog'-kon sanoati, metallurgiya korxonalari va transport vositalari ta'sirida og'ir metallar bilan ifloslanishi global ekologik muammolardan biriga aylandi. Og'ir metall tuzlari organizmda yuqori kumulyativ xususiyatga ega bo'lib, biosferada uzoq vaqt saqlanib qolishi bilan alohida xavf tug'diradi. Ushbu og'ir metall tuzlarining ichida qo'rg'oshin (Pb), kadmiiy (Cd), simob (Hg), nikel (Ni), xrom (Cr) va myshyak (As) kabi elementlar o'simliklar orqali oziq zanjiriga kirib, inson salomatligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Tekshiruvlarga ko'ra hozirgi kunda iste'mol qilinayotgan oziq-ovqat tarkibida og'ir metall tuzlarining miqdori ko'payib ketganligi kuzatilgan [4,5,6]. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining bergan ma'lumotlariga ko'ra, og'ir metallar bilan ifloslangan hududlarda o'suvchi turli hil qishloq xo'jalik ekinlarida ushbu elementlarning to'planishi aholi o'rtasida turli surunkali kasalliklar, jumladan endokrin, yurak-qon tomir va onkologik kasalliklarning ko'payishiga olib kelishi mumkin. Axoli o'rtasida eng ko'p iste'mol qilinadigan choy tarkibi tekshirilganda turli og'ir metallar bilan birga qo'rg'oshin ionlarining ham miqdori ruhsat etilgan me'yorlardan ortganligi ko'rsatilgan. Bu holat atrof-muhitning ko'proq qo'rg'oshin tuzlari bilan ifloslanishidan darak beradi [7]. Ayniqsa 2-tip Qo'rg'oshin kasalligini keltirib chiqarishi bo'yicha ma'lumotlar mavjud [3]. O'simliklarda og'ir metallarning to'planishiga asosiy ta'sir qiluvchi omillar qatoriga tuproqning mexanik tarkibi, pH ko'rsat-

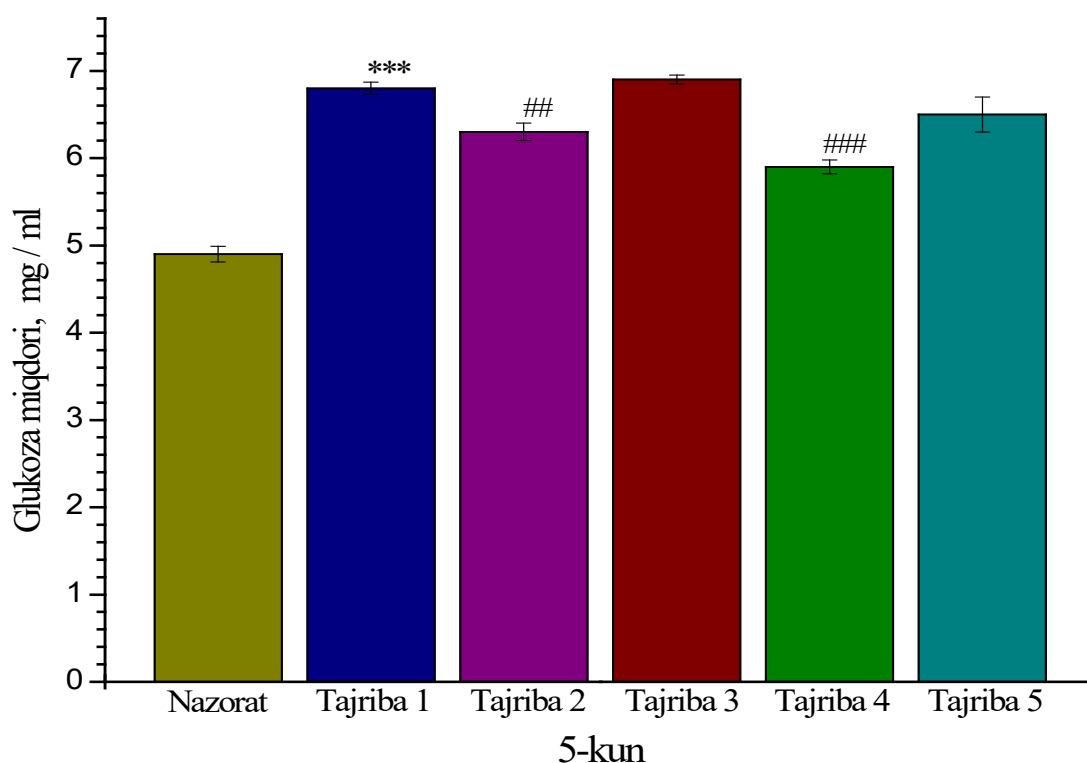
gichlari, gumus miqdori, o'simlikning qanday turdaligi va noqulay ekologik muhit kiradi. Olingan ma'lumotlarga ko'ra, o'simliklarga og'ir metallar asosan ildiz tizimi orqali o'zlashtiriladi, so'ngra ularning ma'lum qismi barg, poya hamda generativ organlarga o'tadi. Muallifning ta'kidlashicha, qo'rg'oshin va kadmiy kabi elementlar yuqori toksiklik xususiyatiga ega bo'lib, o'simlik fiziologik jarayonlarining izdan chiqishiga sabab bo'ladi [8]. O'simliklar ustida olib borilgan tajribalarda shu narsa ma'lumdiki, qo'rg'oshinni ta'sir ettirish natijasida dastlabki ikki hafta davomida o'simlik tarkibidagi antioksidantlik xususiyatiga ega bo'lgan ayrim fermentlar miqdori ko'tarilib, keyinchalik esa keskin kamayishi kuzatilgan [9]. Oziq mahsulotlari orqali organizmga tushgan qo'rg'oshin birinchi navbatda og'izdagi so'lak bezlari faoliyatini buzilishiga sabab bo'ladi. Olti hafta davomida hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, tajriba guruhidagi hayvonlar so'lak bezida metallning to'planishi 50 mkgdan 1000 mkg.gacha ko'tarilgan bo'lib, buning natijasida bezlarning sekretorlik faoliyati kuchaygan [10]. Og'ir metallarning agroekotizimlarda tarqalish xususiyatlarini tahlil qilganda shu narsa ma'lum bo'ldiki, sanoat rivojlangan hududlar atrofida yetishtiriladigan turli xil qishloq xo'jalik mahsulotlari tarkibida kadmiy va qo'rg'oshin miqdori nazorat hududlariga nisbatan bir necha barobar yuqori bo'lishi ko'rsatilgan [11]. Ushbu masala Markaziy Osiyo mamlakatlari ham dolzarb hisoblanib, Qozog'iston va O'zbekistonning sanoatlashgan hududlarida tuproq va o'simliklarda og'ir metallarning yig'ilishi bo'yicha tadqiqotlar o'tkazilgan va unga ko'ra metallurgiya korxonalariga yaqin hududlarda kadmiy, qo'rg'oshin va rux miqdori yuqori darajada ekanligini aniqlangan [12]. Shunday qilib

yuqoridagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, atrof muhitda toksik moddalarni ko'payishi natijasida zanjirli jarayon yuzaga kelib, organizmga o'tgan toksikantlar eng avvalo immune tizimni zayiflashtirishi natijasida yuzaga kelgan patologik xolatlarni o'rganish va maxaliy o'simliklardan ajratib olingan antioksidantlik xususiyatiga ega bo'lgan moddalari bilan farmakologik korreksiyalashni yo'lga qo'yish muhim hisoblanadi.

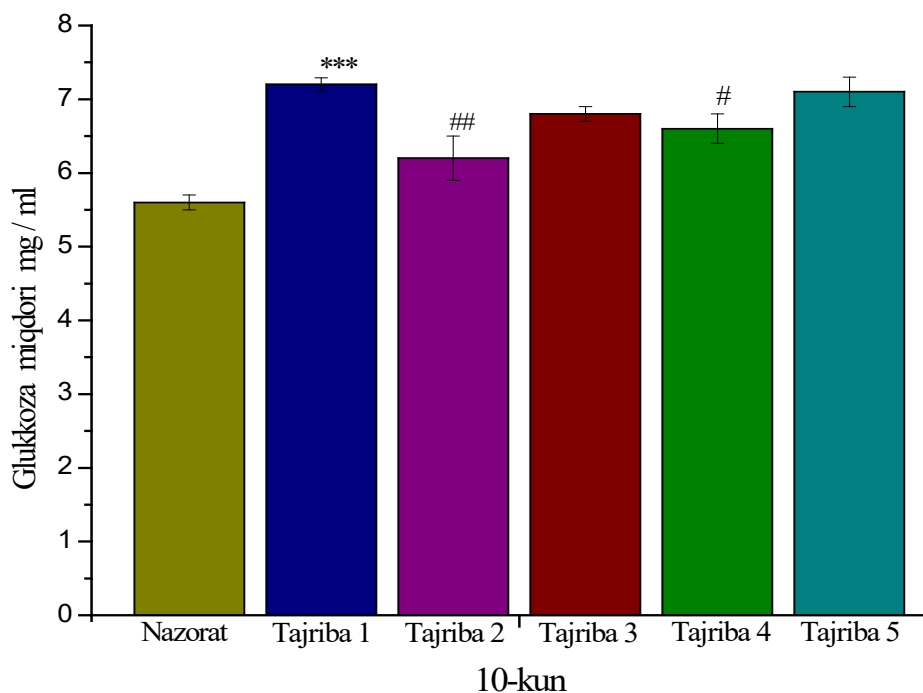
Ushbu bo'limda qo'rg'oshinli intoksikatsiya va Qo'rg'oshinik sharotida hayvonlar qonidagi glyukoza miqdorida yuzaga kelgan o'zgarishlar va ushbu o'zgarishlarni o'simlik moddalari bilan korreksiya qilish masalasi yoritilgan. Qo'rg'oshin ta'sirida qondagi glyukoza 5-kunda tekshirilganda +38,7% ga, 10-kunda +28,5% ga, 20-kunda +44,2%ga va 30-kunda

54,9% ga ortishi qayd qilindi. Qo'rg'oshin moddasi ta'sirida glyukozani miqdori barcha guruxlarda ortishi qayd qilinib, o'simliklardan olingan faol moddalar ya'ni Prenalon, Kemferol, Vitalon va Adonis moddalari yordamida korreksiya qilinganda giperglikemiya turli darajada kamayish xollari qayd qilindi.

Prenalon moddasi orqali korreksiya qilinganda tajribaning 5-kuni glyukoza 6,8 mg/ml, Vitalon ta'sirida 6,3 mg/ml, Kemferol ta'sirida 6,9 mg/ml, Vitalon ta'sirida 5,4 mg/ml va Adonis ta'sirida 6,5 mg/ml ni tashkil qildi. Moddalarni ta'sirini qo'rg'oshinli guruxlarga nisbatan solishtirilganda Prenalon moddasi yordamida 7,4% ga, Vitalon ta'sirida 13,9% ga, Kemferol ta'sirida 1,4%ga va Adonis ta'sirida 14,0%ga kamayish qayd qilindi (1-rasm).



1-rasm. Qo'rg'oshinli intoksikatsiya 5-kunida ingichka ichak saxarazasida yuzaga kelgan o'zgarishlardagi o'hshashliklar va farqlar, ularni korreksiyalash. (# - $R < 0,001$, * - $R < 0,05$, * - $R < 0,001$, $n=6$ -Izoh: T1- Qo'rg'oshin; 2-Qo'rg'oshin+Prenalon; 3-Qo'rg'oshin+Vitalon; 4- Qo'rg'oshin+Kemferol; 5-Qo'rg'oshin+Adonis.**

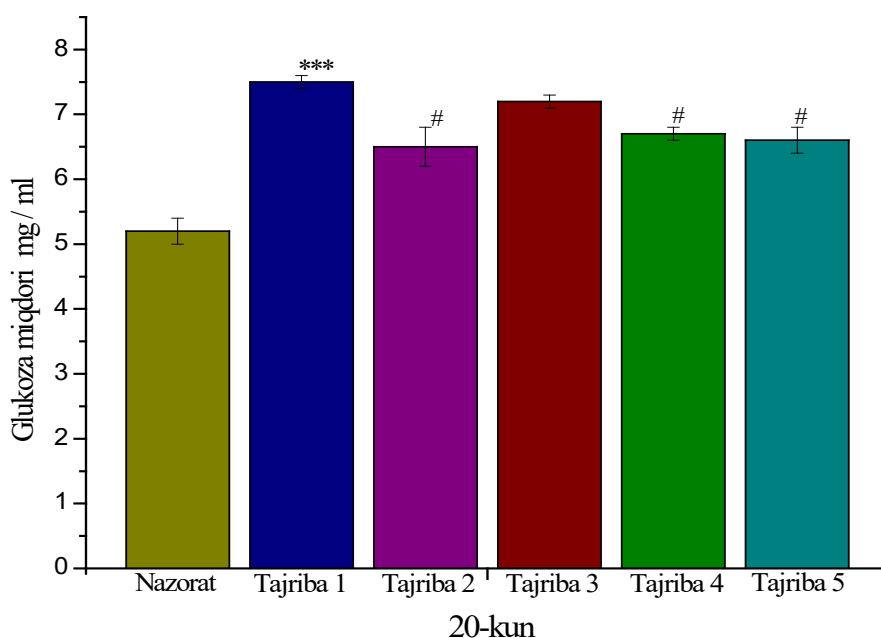


2-rasm. Qo'rg'oshinli intoksikasiya 10-kunida ingichka ichak saxarazasida yuzaga kelgan o'zgarishlardagi o'hshashliklar va farqlar, ularni korreksiyalash.

(# - $R < 0,001$, * - $R < 0,05$, *** - $R < 0,001$, $n=6$ -Izoh: T1- Qo'rg'oshin;

2-Qo'rg'oshin+Prenalon; 3-Qo'rg'oshin+Vitalon; 4- Qo'rg'oshin+Kemferol;

5-Qo'rg'oshin+Adonis.



3-rasm. Qo'rg'oshinli intoksikasiya 20-kunida ingichka ichak saxarazasida yuzaga kelgan o'zgarishlardagi o'hshashliklar va farqlar, ularni korreksiyalash.

(# - $R < 0,001$, * - $R < 0,05$, *** - $R < 0,001$, $n=6$ -Izoh: T1- Qo'rg'oshin;

2-Qo'rg'oshin+Prenalon; 3-Qo'rg'oshin+Vitalon; 4- Qo'rg'oshin+Kemferol;

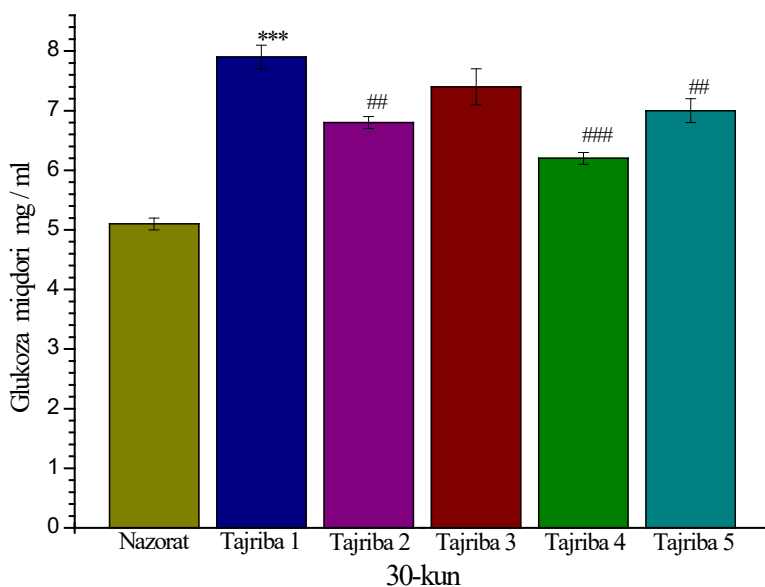
5-Qo'rg'oshin+Adonis.

Moddalarni ta'sirini 10-kunda tekshirilganda Tajriba 3- guruxida Prenalon ta'sirida qo'rg'oshinli guruxlarga nisbatan solishtirilganda Prenalon moddasi yordamida 13,9 %ga, Vitalon ta'sirida 5,6 % ga, Kemferol ta'sirida 8,4% ga va Adonis ta'sirida 1,4% ga kamayish qayd qilindi (2-rasm).

Tadqiqotning 20-kuni tekshirilganda qo'rg'oshin tuzi ta'sirida qondagi glyukoza miqdori 7,5 mM/l ni tashkil qilgan bo'lib, nazoratga nisbatan 44,2% ga yuqori ekanligini namoyon qildi. Ushbu jara-yon qo'rg'oshin ta'sirini tobora chuqur-

lashib borayotganligini bildiradi. Prenalon ta'sirida 13,4% ga, Vitalon ta'sirida esa 4% ga, Kemferol ta'sirida 10,7% ga va Adonis ta'sirida 12% ga kamayishni namoyon qildi. Qolgan moddalarga nisbatan Prenalon va Adonis moddalarini ta'siri kuchliroq namoyon bo'ldi (3-rasm).

Tadqiqotning 30-kungiga borganda ham tajriba xayvonlarini qonidagi glyukoza miqdori tekshirildi. Unga ko'ra qo'rg'oshin ta'sirida qondagi glyukoza miqdori 7,9 mm/l gacha ko'tarilib, nazoratga nisbatan 54,9% ni tashkil qildi (4-rasm).



4-rasm. Qo'rg'oshinli intoksikasiya 30-kunida ingichka ichak saxarazasida yuzaga kelgan o'zgarishlardagi o'hshashliklar va farqlar, ularni korreksiyalash.

(# - $R < 0,001$, * - $R < 0,05$, *** - $R < 0,001$, $n=6$ -Izoh: T1- Qo'rg'oshin;

2-Qo'rg'oshin+Prenalon; 3-Qo'rg'oshin+Vitalon; 4- Qo'rg'oshin+Kemferol;

5-Qo'rg'oshin+Adonis.

Ushbu ko'tarilish tadqiqot davomida eng yuqori Bu butun tajriba davomidagi eng yuqori ko'rsatkich bo'lib, qo'rg'oshin intoksikatsiyasi vaqt o'tishi bilan giper-glikemiya kuchaytirishini ko'rsatadi. Prenalon moddasi bilan korreksiya qilinganda glyukoza miqdori 6,9 mm/l bo'lib, 14,0% ga kamayishni namoyon qilgan. Vitalon ta'sirida 6,4%, Kemferol ta'sirida

21,6% ga, Adonis ta'sirida 11,4% ga kamayishi kuzatilgan.

Yuqorida ayutib o'tilganidek o'rganilgan moddalar orasida Kemferol eng yuqori gipoglikemik va korreksion samara ega ekanligini ko'rsatdi. Boshqa olib borilgan tadqiqotlarda qo'rg'oshinli intoksikatsiya natijasida organizmda oksidlovchi stress kuchayishi, reaktiv kislorod shakllarining

organizmda hosil bo'lishi va antioksidant tizimning ximoyasi susayishi natijasida jigar va oshqozon osti bezi hujayralarining funksional buzilishlari rivojlanishi qayd etilgan. Bu esa insulin sekresiyasining kamayishi va glyukozaning to'qimalar tomonidan o'zlashtirilishini izdan chiqishiga olib keladi. Xususan, Patrik (2006), Flora va xammualliflar (2012) tomonidan o'rganilgan ishlarda og'ir metallar ta'sirida oksidlovchi stress orqali giperglikemiya rivojlanishi o'rganilgan. Bizning tadqiqotimizda o'simliklardan olingan biologik faol moddalar turli darajada gipoglikemik ta'sir namoyon qildi. Ularni orasida ayniqsa Kemferol yuqori samaradorlikka ega bo'ldi. Ushbu modda tadqiqotning 30-kunida glyukozani 21,6% ga kamaytirdi. Ushbu natijalar Villiamson (2013), Zhang va hammualliflar (2015) tomonidan keltirilgan ma'lumotlarga uyg'un xolatda bo'lib, ular Kemferolning ichakda glyukoza so'rilishini cheklash, alfa glyukozidaza fermentlari faolligini pasaytirish va antioksidantlik hususiyatlarini namoyon qilib, giperglikemiyani kamaytirishini ko'rsatganlar. Demak bizni olgan natijalarimiz ham olib borilayotgan boshqa tadqiqot natijalariga uyg'un xolda bo'lganligini ko'rsatib, ushbu moddalardan kela-jakda eng avalo immunitetni ko'taruvchi, qolaversa gipoglikemik preparatlarni yangi avlodini yaratishda foydalanish mumkinligini ko'rsatadi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Wang X., Wang. L., Zhang Q., Liang T., Li J., Hans Chr., Hansen B., Shahee S. M., Antoniadis V., Bolan N., Rinklebe J. Integrated assessment of the impact of land use types on soil pollution by potentially toxic ye-lements and the associated yecological and human health risk // Yenvironmental Pollution- 299-2022- P. 118911-118920.
2. Wu Y., Liu Q., Ma J., Zhao W., Chen H., Qu Y. Antimony, beryllium, cobalt and vanadium in urban park soils in Beijing: Machine learning-based source identification and health risk-based soil // Yenvironmental Pollution Volume- 293, - 2022- P. 118554 -118561.
3. Yimthiang S., Pouyfung P., Khamphaya T., Kuraeiad S., Wongrith P., Vesey D.A., Gobe G.C., Satarug S. Effects of Environmental Exposure to Cadmium and Lead on the Risks of Qo'rg'oshines and Kidney Dysfunction//Int J Environ Res Public Health. 2022 Feb 16;19(4)- P.2259-2267.
4. Dyachuk T.I. Soderjanie tyajelyx metallov v molochnyx produktax i rybe v Novosibirskoy oblasti// Materialy 8-y mejdunarodnoy ekologicheskoy studenticheskoy konferensii. Novosibirsk, 2003.- S.4-5.
5. Vasilevskiy A.M. Riski dlya zdorovya naseleniya Krasnoyarskogo kraja, obuslovaennye potrebleniem produktov pitaniya, kontaminirovannyx tyajyolyimi metallami// Vopr. Pitaniya, 2009. -T.78.- №1.-S.63-68.
6. Турсунбаев А.К. Гигиеническое обоснование использования лечебно-профилактического питания для работников Алмалыкского горного-металлургического комбината, подвер-гающихся воздействию вредных фак-торов производства// Вопр.питания, 2009.-Т.78-№1.-С.59-62.
7. Cherkov N.V. Soderjanie tyajelyx metallov v razlichnyx vidax bayxovogo chaya // Voprosy pitaniya – 2010. – T. 79. - №4. – S. 39-4.
8. Kabata - Pendias A. *Trace Elements in Soils and Plants*. – 4th ed. Boca Raton: CRC Press, 2011. – 534 p.
9. Kobrines L.A. Izmenenie aktivnos-ti fermentov antioksidantnoy sistemy u

prorostkov lyupina vyzvannoy deystviem soedineniy svinsa//Vestnik Brestskogo gosudarstvennogo texnicheskogo universiteta- 2012.-№ 2, - S.86-89.

10. Novikova M.A., Pushkarev B.G., Sudakov N.P., Nikiforov S.B., Goldberg O.A. Yaverbaum P.M. Vliyanie xronicheskoy svinsovoy intoksikatsii na organizm cheloveka // Sibirskiy medisinskiy jurnal

(Irkutsk).2013-№2.-S.13-16.

11. Alloway B.J. *Heavy Metals in Soils*. – Dordrecht: Springer, 2013. – 614 p.

12. Mamut A., Eziz M., Mohammad A. Heavy metal accumulation and health risk assessment in agricultural soils and crops near industrial areas // Environmental Monitoring and Assessment. – 2017. – Vol. 189. – P. 1–12.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХЛОРИДА СВИНЦА, С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЙ

Каримова Иродахон Иброхимжоновна

Национальный университет Узбекистана, г. Ташкент, Узбекистан

iro.fiziology@gmail.com

Ключевые слова: хлорид свинца, интоксикация, углеводный обмен, гипергликемия, фармакологическая коррекция, антиоксидантные соединения, Кемферол, Преналон, Виталон, экстракт Адониса, глюкоза крови.

Материалы и методы. Исследования были проведены более чем на 50 лабораторных белых крысах. Для эксперимента были отобраны взрослые (6-месячные) крысы. Животные содержались в отдельных клетках в чистых, хорошо освещённых и вентилируемых помещениях. В каждой клетке содержалось по пять крыс. Клетки были изготовлены из пластмассы и имели размеры 50×30×28 см. Температура в помещении поддерживалась на уровне 22–24 °С, а относительная влажность воздуха составляла 40–60%. Крысы имели свободный доступ к пище и воде (*ad libitum*). Рацион животных включал пшеницу, фисташки, молочные продукты, мясные продукты, пшеничный хлеб, зелень, овощи, пова-

ренную соль и комбикорм. Масса тела крыс, использованных в эксперименте, составляла 200–220 г.

Результаты. Полученные результаты показали, что свинцовая интоксикация вызывала повышение уровня глюкозы в крови крыс, приводя к развитию гипергликемического состояния. Особенно выраженное повышение данного показателя наблюдалось на 30-е сутки исследования, когда степень гипергликемии достигала максимального уровня. Среди изученных веществ наиболее выраженный гипогликемический и корригирующий эффект продемонстрировал кемпферол.

Заключение. Среди исследованных веществ препарат Преналон также

проявил стабильный положительный эффект. Воздействие Адониса было умеренным, тогда как Виталон также оказывал гипогликемическое и корригирующее действие. Таким образом,

в условиях свинцовой интоксикации кемпферол может рассматриваться как наиболее перспективное вещество для коррекции нарушений углеводного обмена.

SUMMARY

ORRECTION OF HYPERGLYCEMIA INDUCED BY LEAD CHLORIDE EXPOSURE USING BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS DERIVED FROM PLANTS

Karimova Irodakhon Ibrokhimjonovna

National University of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

iro.fiziology@gmail.com

Keywords: *lead chloride, intoxication, carbohydrate metabolism, hyperglycemia, pharmacological correction, antioxidant compounds, Kaempferol, Prenalon, Vitalon, Adonis extract, blood glucose.*

Materials and Methods. The study was conducted on more than 50 laboratory white rats. Adult rats aged 6 months were selected for the experiment. The animals were housed in separate cages under clean, well-lit, and properly ventilated conditions. Five rats were kept in each cage. The cages were made of plastic and measured 50 × 30 × 28 cm. The room temperature was maintained at 22–24 °C, and the relative humidity ranged from 40% to 60%. The rats had free access to food and water (*ad libitum*). The diet consisted of wheat, pistachios, dairy products, meat products, wheat bread, greens, vegetables, table salt, and commercial pelleted feed. The body weight of the rats used in the experiment ranged from 200 to 220 g.

Results. The obtained results demon-

strated that lead intoxication increased blood glucose levels in rats, leading to the development of a hyperglycemic state. This effect was particularly pronounced on the 30th day of the experiment, when hyperglycemia reached its maximum level. Among the studied compounds, kaempferol exhibited the most pronounced hypoglycemic and corrective effects.

Conclusion. Among the investigated compounds, Prenalon also demonstrated a stable beneficial effect. The effect of Adonis was moderate, whereas Vitalon also exhibited hypoglycemic and corrective properties. Therefore, under conditions of lead intoxication, kaempferol may be considered the most promising compound for correcting disturbances in carbohydrate metabolism.

УДК: 613.6.027; 613.633; 613.62

ТОҒ-КОН САНОАТИ ИШЧИЛАРИДА ЎПКА-БРОНХ ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ ПРОФИЛАКТИКАСИДА ГАЛОТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИ

Кенжаев Сойибжон Марасулович - [ORCID](#);
Хамракулова Мукаддасхон Аскарровна - [ORCID](#);

Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий тадқиқот институти
(Тошкент, Ўзбекистон)
mukaddas-khamrakulova@mail.ru
s.kenjayev@agmk.uz

Калит сўзлар: *галотерапия, галоингаляция, тоғ-кон саноати, ишлаб чиқариш чанги, иммунитет, профилактика, нафас олиш тизими.*

Тоғ-кон саноати ишчиларида ўпка-бронх тизими касалликларининг профилактикасида галотерапиянинг самарадорлиги баҳоланди. Тадқиқот АЖ «Олмалиқ КМК»нинг «Қалмоққир» кон бошқармаси ва Мис бойитиш фабрикаси ишчиларида ўтказилди. Профилактик мақсадда махсус туз аэрозоллари билан галоингаляция муолажалари қўлланилди. Тадқиқот натижаларига кўра, галотерапиядан сўнг гуморал ва ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари яхшиланди, яллиғланиш маркерлари ҳамда аллергик реактивлик даражаси пасайди. Олинган натижалар галотерапиянинг ишлаб чиқариш чанги таъсирида ривожланадиган нафас олиш тизими касалликларини олдини олишда самарали профилактик усул эканлигини кўрсатди.

Кириш. Ҳозирги кунда ишлаб чиқариш муҳитидаги зарарли омиллар таъсирида келиб чиқадиган касб касалликлари жаҳон соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоларидан бири

ҳисобланади. Айниқса, саноат корхоналарида чанг таъсири билан боғлиқ ўпка ва нафас олиш тизими касалликлари касб касалликлари таркибида етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда. Тоғ-кон, металлургия, қурилиш материаллари ишлаб чиқариш ва бошқа чангли ишлаб чиқариш тармоқларида меҳнат қилувчи ишчиларда сурункали бронхит, пневмокониозлар, ўпканинг сурункали обструктив касаллиглари кўп учраши кузатилмоқда. Бундай касалликлар меҳнат қобилиятининг пасайиши, ногиронлик ҳолатларининг ортиши ҳамда ишчилар ҳаёт сифати ва умр давомийлигининг камайишига олиб келади [9, 11].

Сўнгги йилларда ишчилар организмга ишлаб чиқариш чанги таъсирининг салбий оқибатларини камайтириш, нафас олиш тизими касалликларининг олдини олиш ва уларни эрта босқичларда аниқлаш бўйича самарали профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишга катта эътибор қара-

тилмоқда. Шу нуқтаи назардан, касб касалликлари ривожланишининг олдини олишда тиббий реабилитация ва патогенетик профилактика усуллари-ни қўллаш муҳим аҳамият касб этади [5, 8, 10].

Галотерапия замонавий халқ табобати усуллардан бири бўлиб, туз аэрозоллари билан тўйинтирилган махсус микроиқлим шароитида нафас олиш орқали амалга оширилади [1, 4]. Ушбу усулнинг яллиғланишга қарши, муколитик, бронхларни дренажлаш хусусиятларини яхшиловчи ҳамда маҳаллий иммунитетни кучайтирувчи таъсири илмий тадқиқотларда исботланган [2, 6]. Галотерапия нафас йўллари шиллиқ қавати фаолиятини тиклаш, бронхлар ўтказувчанлигини яхшилаш ва ўпканинг ташқи нафас функцияси кўрсаткичларини меъёрлаштиришга хизмат қилади [3, 7]. Шу билан бир қаторда, халқ табобатида қўлланиладиган доривор ўсимликлар асосидаги ингаляциялар ҳам нафас олиш тизими касалликларини профилактика қилишда муҳим ўрин тутди. Табiiй биологик фаол моддаларга бой бўлган доривор ўсимликлар яллиғланишга қарши, антисептик ва иммуномодулятор хусусиятларга эга бўлиб, уларни галотерапия билан биргаликда қўллаш профилактик самарадорликни ошириши мумкин.

Тадқиқот мақсади. Чанг таъсири билан боғлиқ нафас олиш тизими касалликларини профилактика қилишда галоингаляцияларнинг самарадорлигини ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот Ўзбекистон Республикасининг йирик тоғ-кон саноати корхоналаридан бири бўлган АЖ «Олмалиқ кон-металлургия комбинати»нинг «Қалмоққир» кон бо-

шқармаси ва Мис бойитиш фабрикасида ўтказилди.

Касбий ва касбга боғлиқ касалликларнинг олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш мақсадида юқори даражада чанг ҳосил бўладиган ишлаб чиқариш участкаларида махсус жиҳозланган тузли хоналар (галокамералар) ташкил этилди. Улар «Қалмоққир» ва «Саричеку» конлари ҳамда Мис бойитиш фабрикаси ҳудудларида жойлаштирилди. Диспансер кузатувида турган ва тиббий кўрсатмаларга эга бўлган ишчилардан «Қалмоққир» кон бошқармасининг 148 нафар ҳамда маъданни майдалаш цехининг 134 нафар ходимлари галоингаляция муолажаларига жалб қилинди. Муолажалар иш жараёнидаги танаффусларда ёки иш сменаси якунланганидан кейин ўтказилди. Галоингаляциялар махсус туз ингалятори ёрдамида амалга оширилди. Қурилма амбулатория шароитида галокамера микроиқлимни моделлаштириб, туз аэрозоллари билан тўйинган ҳавони ҳосил қилди. Муолажа вақтида иштирокчилар аппарат найчаси орқали туз аэрозоли билан бойитилган ҳаводан нафас олдилар. Бир сеанснинг давомийлиги 20–30 дақиқа-ни ташкил қилди. Даволаш-профилактика курси ҳар куни ўтказилди, 10–15 та муолажа курс давомида. Профилактик чора-тадбирлар самарадорлигини баҳолаш мақсадида ишчиларда галоингаляциялар курсидан олдин ва кейин динамикада гематологик ҳамда иммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Олинган натижаларни таққослаш учун назорат гуруҳи шакллантирилди. Назорат гуруҳига зарарли ишлаб чиқариш омиллари таъсирида бўлмаган 50 нафар маъмурий ходим киритилди. Тадқиқот давомида организмнинг им-

мунологик ҳолатини баҳолаш мақсадида қондаги гуморал ва ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари ҳамда яллиғланиш маркерлари аниқланди. Барча текширувлар стандарт лаборатория усуллари асосида амалга оширилди. Тадқиқот учун веноз қон намуналари эрталаб оч қоринга олинди. Қон намуналарида иммуноглобулинлар (IgA, IgM, IgG ва IgE), Т-лимфоцитлар субпопуляциялари (CD4+, CD8+) ҳамда С-реактив оқсил миқдори текширилди. Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш усуллари қўлланилиб, профилактик тадбирлар самарадорлиги баҳоланди.

Натижалар ва муҳокама. Тадқиқот натижаларига кўра, “Қолмақир” кони ва Мис бойитиш фабрикаси маъданни майдалаш цехида меҳнат қилаётган ишчиларда иммун тизимининг ҳужайравий ва гуморал бўғинларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Аниқланган ўзгаришлар ишлаб чиқариш муҳити омилларининг узоқ муддатли таъсири натижасида иммунологик реактивликнинг пасайиши ва яллиғланиш жараёнларининг фаоллашганлигини кўрсатди (жадвал).

Гуморал иммунитет кўрсаткичла-

ридан IgA миқдори назорат гуруҳидаги $145,4 \pm 2,0$ га нисбатан кон ишчиларида сменадан кейинги ва дам олиш вақтида ўтказилган тузли галогенаторли хоналарда ингальяция олишларидан олдин $126,1 \pm 0,77$ ни ташкил этган бўлиб, бу назорат гуруҳига нисбатан 13,3% га камайди ($P < 0,001$). Ўтказилган профилактик муолажалалардан кейин ушбу кўрсаткич $138,5 \pm 0,93$ гача ошди ва дастлабки ҳолатга нисбатан 9,8% яхшиланди. Маъданни майдалаш цехи асосий гуруҳ ишчиларида IgA даражаси ингальяциядан олдин $119,4 \pm 0,58$ бўлди, назорат гуруҳига нисбатан 17,9% паст бўлди ($P < 0,001$), профилактик муолажалалардан кейин эса $124,8 \pm 0,63$ гача кўтарилди.

IgM кўрсаткичида ҳам шундай ўзгаришлар аниқланди. Кон ишчиларида унинг миқдори $147,3 \pm 1,74$ г/л ни ташкил қилиб, назорат гуруҳига нисбатан 13,8% камайди ($P < 0,01$). Муолажалардан кейин $161,6 \pm 1,70$ г/л гача ошиб, 9,7% тикланиш қайд этилди. Маъданни майдалаш цехи ишчиларида мазкур кўрсаткич $121,3 \pm 0,98$ г/л дан $152,8 \pm 1,76$ г/л гача ошган бўлиб, иммунологик ҳолатнинг яхшиланганини кўрсатди.

Жадвал

“Қолмақир” кони ва маъданни майдалаш цехи асосий касбларда ишловчи ишчиларнинг иммунологик кўрсаткичлари динамикаси

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n-50	Қолмақир КБ n-148		“Олмалиқ КМК” МБФ n-134	
		Профилактик муолажадан олдин	Профилактик муолажадан сўнг	Профилактик муолажадан олдин	Профилактик муолажадан сўнг
IgA г/л	$145,4 \pm 2,0$	$126,1 \pm 0,77^{***}$	$138,5 \pm 0,93$	$119,4 \pm 0,58^{***}$	$124,8 \pm 0,63^{***}$
IgM г/л	$170,9 \pm 5,74$	$147,3 \pm 1,74^{**}$	$161,6 \pm 1,70$	$121,3 \pm 0,98^{***}$	$152,8 \pm 1,76^{**}$

IgG г/л	1158,3±8,96	1120,6±6,6***	1142,5±6,21	1085,6±8,50***	1114,4±8,84***
IgE, МЕ/мл	89,6±0,90	180,9±1,97***	164,6±1,60***	110,5±0,87***	112,8±0,87***
CD4+% (Т-хелперы)	41,3±0,61	22,0±0,25***	28,7±0,32*	26,1±0,33***	33,1±0,44***
CD8+% (цитотоксик Т-киллер- лар)	28,2±0,42	23,9±0,34***	27,0±0,36*	18,7±0,26***	24,2±0,32***
С-реактив оқсил (мг/л)	3,7±0,12	9,8±0,13***	6,7±0,11***	14,8±0,4***	9,9±0,3***
Корреляция		$r_{2-3}=1,00$		$r_{2-5}=1,00$	

Изох: Назорат гуруҳига нисбатан: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$

IgG кўрсаткичи ҳам ишчиларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли равишда паст бўлди. Кон ишчиларида ушбу кўрсаткич $1120,6 \pm 6,6$ г/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан 3,3% камайган ($P < 0,001$). Ингаляция муолажалардан кейин $1142,5 \pm 6,21$ гача кўтарилди. Мис бойитиш фабрикаси ишчиларида эса IgG даражаси $1085,6 \pm 8,50$ г/л дан $1114,4 \pm 8,84$ гача ошди, назорат кўрсаткичларига тўлиқ етмаганини жадвалдан кўриш мумкин.

Аллергик реакциялар ва организм сенсбилизациясини кўрсатувчи IgE миқдори асосий гуруҳ ишчиларда кескин юқори бўлди. Кон ишчиларида тузли ингаляциядан олдин $180,9 \pm 1,97$ МЕ/мл ни ташкил этиб, назорат гуруҳига нисбатан қарийб 2 баробар юқори бўлган ($P < 0,001$). Олиб борилган муолажалалардан кейин бу кўрсаткич $164,6 \pm 1,60$ МЕ/мл гача пасайди. Маъданни майдалаш цехи ишчиларида ҳам IgE даражаси юқори бўлиб, $110,5 \pm 0,87$ дан $112,8 \pm 0,87$ МЕ/мл атрофида аниқланди. Бу ҳолат ишлаб чиқариш муҳитида чанг ва кимёвий омиллар таъсири натижасида организмда

аллергик ўзгаришлар ривожланганлигини кўрсатди.

Хужайравий иммунитет кўрсаткичлари таҳлили Т-лимфоцитлар субпопуляцияларида ҳам сезиларли ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди. CD4+ (Т-хелперлар) миқдори назорат гуруҳидаги $41,3 \pm 0,61\%$ га нисбатан ишчиларда $22,0 \pm 0,25\%$ ни ташкил этиб, $46,7\%$ га камайган ($P < 0,001$). Галотерапия муолажасидан кейин мазкур кўрсаткич $28,7 \pm 0,32\%$ гача ошди. Маъданни майдалаш цехи ишчиларида ҳам CD4+ хужайралари $26,1 \pm 0,33\%$ дан $33,1 \pm 0,44\%$ гача кўтарилди.

CD8+ цитотоксик Т-лимфоцитлар миқдори ҳам пасайгани маълум бўлди. Кон ишчиларида ушбу кўрсаткич $23,9 \pm 0,34\%$ бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан $15,2\%$ паст бўлгди, муолажалалардан кейин эса $27,0 \pm 0,36\%$ гача ошди. Мис бойитиш фабрикасида эса CD8+ даражаси $18,7 \pm 0,26\%$ дан $24,2 \pm 0,32\%$ гача кўтарилди.

Ишлаб чиқариш чанги таъсирида бронхлар шиллиқ қаватининг таъсирланиши натижасида ривожланувчи яллиғланиш жараёнларининг муҳим

маркери ҳисобланган С-реактив оксил (СРО) миқдори ҳар икки гуруҳда юқори кўрсаткичлари аниқланди. “Қолмақир” кони ишчиларида бу кўрсаткич $9,8 \pm 0,13$ мг/л бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробар юқори қайд этилди. Асосий гуруҳ ишчиларида галоингаляциялардан кейин $6,7 \pm 0,11$ мг/л гача пасайди. Мис бойитиш фабрикаси ишчиларида эса СРО $14,8 \pm 0,4$ мг/л дан $9,9 \pm 0,3$ мг/л гача камайди ва бронхлар яллиғланиш фаоллигининг пасайганлигини кўрсатди.

Таҳлил қилинган иммунологик кўрсаткичлар ўртасида жуда кучли мусбат корреляцион боғланиш аниқланди ($r=1,00$). Бу иммун тизими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар бир-бири билан узвий боғлиқ ҳолда кечаётганлигини ва уларнинг умумий патогенетик механизмлар асосида шаклланаётганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари “Қолмақир” кони ва Мис бойитиш фабрикаси ишчиларида ишлаб чиқариш чанги, ноқулай метеоиклим, кимёвий моддалар, жисмоний зўриқишларнинг комплекс таъсири натижасида гуморал ҳамда ҳужайравий иммунитет кўрсаткичларининг сусайиши, аллергияк реактивлик ва яллиғланиш маркерларининг ошиши кузатилди. Даволаш-профилактик тадбирлар қўлланилгандан кейин иммунологик кўрсаткичларда ижобий динамика қайд этилди, аммо уларнинг асосий гуруҳида кўрсаткичлар нормал даражагача тўлиқ етмади. Бундай ўзгаришлар тоғ-кон саъноати ишлаб чиқариш шароитларида ишловчи ходимлар ўртасида иммунологик бузилишларни эрта аниқлаш ва мақсадли профилактик чора-тадбирларни доимий амалга ошириш зарурлигини асослади.

Хулоса.

1. Профилактик тадбирлардан галотерапияни қўллаш натижасида ишчиларда клиник шикоятларнинг камайди, қоннинг иммунологик кўрсаткичлари меъёрлашди.

2. Бу усулларни тоғ-кон саноати корхоналарида бронх-ўпка тизими касалликларининг профилактикасида қўллаш орқали касалликни олдини олиш самарадорлиги исботланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Гурова А. С. Оздоровительные услуги с использованием метода галотерапии // Наука и образование в XXI веке: Сб. науч. трудов по мат. Междунар. науч.-практ. конф. – 2017. – С. 195–198.

2. Долотов Ю. А. Применение подземной галотерапии в Европе и странах СНГ // Спелеология и спелестология: Сб. мат. конф. – 2012. – № 3. – С. 270–275.

3. Жемчужнова Н. Л., Кузьменко Н. В., Жинко М. Н., Молоканова С. П. Анализ эффективности общей галотерапии у пациентов с аллерго-патологией органов дыхания // Завадские чтения: мат. XIX Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых по актуал. вопросам внутр. патологии. – Ростов-на-Дону: 2024. – С. 30–31.

4. Кривошеина Н. А., Некрасов К. А., Полуэктова Д. В. Роль галотерапии в медицинской реабилитации // Образование и наука в современном контексте: сб. статей Междунар. науч.-практ. конф. – Петрозаводск: 2023. – С. 90–94.

5. Николаева Е. А., Косяченко Г. Е., Тишкевич Г. И. Гигиеническая характеристика искусственной спелеосреды наземных гало- и спелеоклиматических камер // Сахаровские чтения 2017 года: экологические проблемы XXI века

: мат. 17-й междунар. науч. конф.: в 2 ч. ; под общ. ред. С. А. Маскевича, С. С. Позняка. – 2017. – С. 199–200.

6. Столярова Т. В., Голдобина Л. П., Галимова Е. С. Применение галотерапии в реабилитации больных с бронхиальной астмой // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: мат. III Межрегион. науч.-практ. конф. врачей Центр. федер. округа с междунар. участием, посв. 85-летию Иванов. гос. мед. акад.; ред. В. В. Криштоп. – 2015. – С. 181–182.

7. Столярова Т. В., Голдобина Л. П., Галимова Е. С., Хабибова А. Х., Ирха Г. Р. Эффективность применения галотерапии в комплексном лечении бронхиальной астмы // Дневник казанской медицинской школы. – 2015. – № 2 (8). – С. 73–74.

8. Ухтерова Н. Д., Комелягина Н. А., Гаврилова Э. С., Луткова Т. С., Журавлева Н. В. Эффективность применения галотерапии при заболеваниях органов дыхания // Вопросы медицинской реабилитации: сб. науч. трудов по итогам

Межрегион. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 91–93.

9. Червинская А. В. Актуальные аспекты применения галотерапии в реабилитационной медицине // Физioterapia, бальнеология и реабилитация. – 2013. – № 3. – С. 47–49.

10. Хамидова Г.М., Ташпулатова Г.А., Ибадова Г.А., Максудова Л.М. Характер морфологических изменений сердечно-сосудистой системы под воздействием электромагнитных излучений в эксперименте // Инновационные подходы в решении санитарно-гигиеническим и медико-биологических проблем здоровья населения»: Сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. к 90 л. НИИ СГПЗ-Ташкент, 2024.- С.205-206.

11. Ташпулатова Г.А. Халмуратов Б.З. Турар-жой бинолари ва турар-жой худудларида жойлашган умумий овқатланиш муассасаларининг ҳаво олиб кирувчи ва олиб чиқувчи қурилмаларининг шовқин даражасини гигиеник баҳолаш // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси блютени илмий-амалий тиббиёт журнали. Ташкент, 2024. - №1. – С. 52-55.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАЛОТЕРАПИИ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ
У РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Кенжаев Сойибжан Марасулович,
Хамракулова Мукаддасхон Аскарровна

*Научно-исследовательский институт
санитарии, гигиены и профессиональных
заболеваний*

(Ташкент, Узбекистан)

mukaddas-khamrakulova@mail.ru

s.kenjayev@agmk.uz

Ключевые слова: галотерапия, гало-ингаляция, горнодобывающая промышленность, производственная пыль, иммунитет, профилактика, органы дыхания.

Представлена оценка эффективности галотерапии в профилактике заболеваний бронхолегочной системы у работников горнодобывающей промышленности. Исследование проведено среди работников рудника «Кальмакыр» и Медно-обогадательной фабрики АО «Алмалыкский ГМК». В качестве профилактического метода использовались галоингаляции с применением солевых аэрозолей. Установлено, что после курса галотерапии отмечалось улучшение показателей гуморального и клеточного иммунитета, снижение уровня воспалительных маркеров и аллергической реактивности организма. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности галотерапии в профилактике заболеваний органов дыхания, связанных с воздействием производственной пыли.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF HALOTHERAPY
IN THE PREVENTION OF
BRONCHOPULMONARY DISEASES
AMONG MINING INDUSTRY
WORKERS

Kenjayev Soyibjon Marasulovich,
Khamrakulova Mukaddaskhon
Askarovna

*Research Institute of Sanitation,
Hygiene, and Occupational Diseases of
the Ministry of Health of the Republic
of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)*

mukaddas-khamrakulova@mail.ru

s.kenjayev@agmk.uz

Keywords: halotherapy, halo-inhalation, mining industry, occupational dust, immunity, prevention, respiratory system.

This article evaluates the effectiveness of halotherapy in the prevention of bronchopulmonary diseases among mining industry workers. The study was conducted among employees of the Kalmakyr mine and the Copper Processing Plant of Almalyk Mining and Metallurgical Complex. Halo-inhalation procedures using salt aerosols were applied as a preventive measure. The results demonstrated improvement in humoral and cellular immunity parameters, reduction of inflammatory markers, and decreased allergic reactivity after the course of halotherapy. The findings indicate that halotherapy is an effective preventive method for respiratory diseases associated with occupational dust exposure.

УДК 616-056.3:677.01:615.37

СОЗДАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛЕРГЕНА ИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЫЛИ ТЕКСТИЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Мадумарова Махфуза Максимовна - [ORCID](#)
Хамракулов Шарифжон Хошимович - [ORCID](#)

Андижанский государственный медицинский институт
madumarova.makhfuza67@gmail.com

Ключевые слова. *Производственная пыль, текстильная промышленность, антигенные детерминанты, преципитирующие антитела, гомотитотропные антитела, непрямая дегрануляция тучных клеток, аллерген-специфическая иммунотерапия.*

Работа посвящена экспериментальной характеристике аллергена, полученного из производственной пыли текстильного предприятия, и оценке его действия в модели специфической гипосенсибилизации. Исследование включало определение антигенной активности пылевого экстракта у кроликов, анализ его перекрестной реактивности и оценку терапевтического эффекта у предварительно сенсибилизированных морских свинок.

После иммунизации кроликов в сыворотке крови выявлялись специфические преципитирующие антитела, а число визуализируемых линий преципитации в динамике опыта достигало 3–5. При сопоставлении исследуемого экстракта с другими аллергенами признаки общей антигенной структуры отмечены для пылицы хлопчатника, тогда как с аллергеном из тел комаров аналогичной общности не установлено.

В серии опытов на морских свинках

специфическая терапия приводила к уменьшению титра гомотитотропных антител, снижению показателя непрямой дегрануляции тучных клеток и анафилактического индекса. Наиболее выраженная динамика наблюдалась при большей суммарной лечебной дозе аллергена в пределах использованной экспериментальной схемы.

Полученные результаты подтверждают пригодность экстракта производственной пыли для дальнейшего изучения в качестве экспериментального диагностического аллергена и модельного субстрата для исследования специфической иммунотерапии. Перенос этих выводов в клиническую практику возможен только после стандартизации препарата, расширенной доклинической оценки безопасности и самостоятельных исследований с участием пациентов.

Актуальность проблемы. При профессиональных аллергических заболеваниях принципиальным этапом

является установление причинно-значимого аллергена, поскольку сам факт сенсibilизации еще не доказывает ее связь с конкретным производственным фактором. Для работников текстильной отрасли эта задача осложняется неоднородностью пылевого аэрозоля и возможным присутствием в нем нескольких антигенных компонентов. Экспериментальная оценка антигенности таких субстратов позволяет уточнить их роль в формировании специфического иммунного ответа [2, 6, 7, 11, 14].

Медикаментозная терапия аллергических заболеваний в основном направлена на контроль отдельных звеньев иммунологической и эффекторной фазы реакции. Этиотропный подход предполагает воздействие на установленный причинный аллерген и требует предварительного подтверждения специфичности сенсibilизации. По этой причине диагностическая характеристика производственного пылевого экстракта и изучение его иммунобиологических свойств имеют самостоятельное значение [1, 8, 10, 14].

В современной литературе для данного направления используется термин «аллерген-специфическая иммунотерапия» (АСИТ; allergen immunotherapy, AIT). Ее действие связывают с постепенной перестройкой аллерген-специфического иммунного ответа и формированием толерантности, однако эффективность зависит от конкретного аллергена, качества его стандартизации, режима введения и клинического показателя [16, 17]. Поэтому результаты экспериментальной СГИТ следует интерпретировать применительно к использованной модели,

без автоматического переноса количественных эффектов на человека.

Для текстильных производств Узбекистана изучение локальных пылевых экстрактов представляет практический интерес еще и потому, что состав аэрозоля определяется сырьем и технологическим процессом. В таких условиях региональный аллерген может отличаться по набору антигенных компонентов и перекрестной реактивности. Экспериментальная идентификация этих особенностей создает основу для последующей разработки стандартизированных диагностических препаратов и более точной оценки профессиональной сенсibilизации.

Цель исследования. Экспериментально охарактеризовать антигенные свойства экстракта производственной пыли текстильной промышленности и оценить возможность его применения в модели специфической гипосенсibilизирующей иммунотерапии.

Задачи исследования.

1. Оценить формирование специфического гуморального ответа у кроликов после иммунизации пылевым экстрактом и определить число выявляемых антигенных компонентов.
2. Исследовать специфичность и возможную перекрестную реактивность экстракта производственной пыли в иммунологических тестах.
3. Проверить экспериментальную пригодность исследуемого экстракта для выявления сенсibilизации и оценки аллерген-специфической реактивности.
4. Проследить изменение ГЦА, ТНД-ТК и анафилактического индекса после курса специфической терапии при разных суммарных дозах аллергена.

Материалы и методы исследования. Антигенные свойства экстракта производственной пыли изучали на 12 кроликах, которым проводили повторные курсы иммунизации. Наличие специфических преципитирующих антител в сыворотке крови определяли реакцией двойной иммунодиффузии в геле. Динамику реакции оценивали по появлению, количеству и характеру линий преципитации. Для анализа антигенного сходства исследуемый экстракт сопоставляли с аллергеном из тел комаров и аллергеном из пыльцы хлопчатника [2–4, 6, 7].

Терапевтическую часть эксперимента выполняли на 45 половозрелых морских свинок обоего пола массой 250–350 г. Из них 30 животных составили три опытные серии по 10 особей, еще 15 вошли в контрольную группу. После предварительной сенсibilизации производственным пылевым экстрактом на 14–21-е сутки оценивали выраженность повышенной чувствительности; дополнительно определяли ГЦА и ТНДТК. Для СГИТ применяли препараты с исходной концентрацией 10 000, 20 000 и 30 000 PNU/мл. Подкожное введение начинали с высоких разведений, последовательно переходя к исходному экстракту; каждое разведение вводили в объеме 0,2; 0,6 и 1,0 мл. Курс продолжался 24 дня. В контрольной группе по аналогичной схеме использовали экстрагирующую жидкость. В итоговом анализе опытные серии соответствовали суммарным лечебным дозам 20 000, 40 000 и 60 000 PNU.

Эффект терапии оценивали по изменению титра ГЦА, показателя ТНДТК и анафилактического индекса. Числовые показатели представлены как

средние значения с ошибкой средней и диапазоном индивидуальных колебаний; уровень статистической значимости указан непосредственно в таблице. Отдельные элементы экспериментального протокола и первичные количественные результаты ранее сообщались авторами [8, 12]; в настоящей работе эти данные объединены с результатами антигенной характеристики и рассматриваются в расширенной аналитической форме.

Результаты исследования. Специфический гуморальный ответ после иммунизации пылевым экстрактом формировался постепенно. Через две недели первая слабая линия преципитации определялась у 6 из 12 кроликов. К концу первого месяца аналогичная реакция появилась у остальных животных, а через два месяца линии преципитации регистрировались во всей опытной группе. В микроварианте реакции спустя три месяца у 9 кроликов выявлялась уже вторая линия; после следующего курса иммунизации появлялась третья. К 4–5-му месяцу в отдельных пробах насчитывали до пяти линий, при одновременном усилении их выраженности. В контрольных образцах специфическая преципитация не наблюдалась.

При сравнительной постановке реакции с дополнительными аллергенами различий в характере преципитации оказалось достаточно для оценки перекрестной реактивности. С аллергеном из тел комаров линии пересекались, что не подтверждало общей антигенной структуры. При взаимодействии с аллергеном пыльцы хлопчатника формировалась картина типа «шпоры», соответствующая частичной антигенной общности исследуемых

экстрактов. Этот результат указывает на потенциальную перекрестную иммунореактивность, но для установления конкретных общих молекулярных компонентов необходимы дополнительные методы идентификации.

В терапевтических сериях после СГИТ отмечено последовательное уменьшение исследуемых показателей. При суммарной дозе 20 000 PNU титр ГЦА снизился с $7,2 \pm 0,3$ до $5,0 \pm 0,3$, а ТНДТК – с $28,0 \pm 2,6$ до $17,8 \pm 1,9\%$ (для обоих показателей $p < 0,001$); ана-

филактический индекс составил 1,0. При 40 000 PNU значение ГЦА уменьшилось с $8,2 \pm 0,3$ до $4,3 \pm 0,3$, ТНДТК – с $32,7 \pm 1,7$ до $18,2 \pm 2,0\%$, АИ – до 0,8. В серии 60 000 PNU соответствующие показатели изменились с $7,6 \pm 0,4$ до $3,9 \pm 0,3$ и с $29,6 \pm 2,4$ до $15,4 \pm 1,7\%$, а АИ составил 0,2. В контроле выраженного снижения ГЦА и ТНДТК не отмечалось, при этом АИ сохранялся на уровне 3,6. Для изменений после СГИТ в опытных сериях, отмеченных тремя звездочками в таблице, $p < 0,001$.

Таблица 1.

Динамика иммунологических показателей и анафилактического индекса после СГИТ производственным пылевым аллергеном

Суммарная доза аллергена в PNU	Количество животных	Титр ГЦА		ТНДТК		Анафилактический индекс (АИ)
		До СГИТ	После СГИТ	До СГИТ	После СГИТ	
Контроль	15	$8,6 \pm 0,2$ (7,6–9,6)	$8,9 \pm 0,1$ (8,2–9,7)	$30,3 \pm 1,7$ (20,9–39,3)	$29,3 \pm 2,0$ (19,1–40,9)	3,6
20000	10	$7,2 \pm 0,3$ (6,0–8,3)	$5,0 \pm 0,3^{***}$ (3,4–6,5)	$28,0 \pm 2,6$ (18,3–42,8)	$17,8 \pm 1,9^{***}$ (9,5–27,3)	1,0
P		<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	
40000	10	$8,2 \pm 0,3$ (6,6–9,5)	$4,3 \pm 0,3^{***}$ (3,1–5,6)	$32,7 \pm 1,7$ (25,0–40,2)	$18,2 \pm 2,0^{***}$ (9,4–27,1)	0,8
P		<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	
60000	10	$7,6 \pm 0,4$ (5,9–9,5)	$3,9 \pm 0,3^{***}$ (2,5–5,4)	$29,6 \pm 2,4$ (18,4–42,3)	$15,4 \pm 1,7^{***}$ (7,4–24,3)	0,2
P		<0,05	<0,001	>0,05	<0,001	

Примечание. В круглых скобках указан диапазон наблюдавшихся значений. Звездочки обозначают статистическую значимость различий до и после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$. Строка P отражает значимость различий по отношению к контрольным данным.

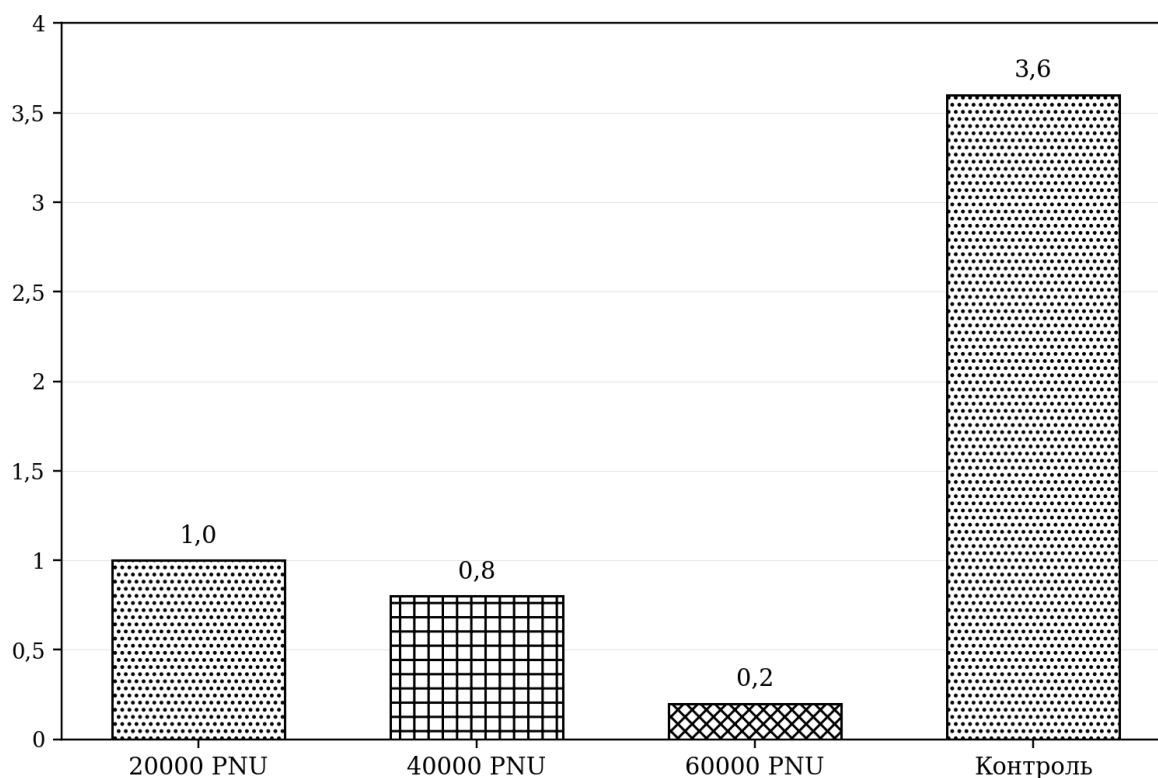


Рисунок 1. Анафилактический индекс после СГИТ в зависимости от суммарной лечебной дозы производственного пылевого аллергена

Обсуждение результатов. Динамика преципитирующих антител показывает, что исследованный пылевой экстракт содержит несколько иммунологически различных компонентов. Постепенное появление дополнительных линий на протяжении повторных курсов иммунизации согласуется с расширением распознаваемого антигенного спектра и накоплением специфических антител. Негативная реакция в контрольной группе подтверждает связь наблюдаемой преципитации с проведенной иммунизацией.

Результат с пылью хлопчатника заслуживает отдельной интерпретации. Картина частичной идентичности в реакции иммунодиффузии свидетельствует о наличии общих или сходных антигенных фракций на уровне цельных экстрактов. Вместе с тем этот метод не позволяет установить, какие

именно белковые компоненты ответственны за реакцию и имеют ли они клинически значимую аллергенную активность. Поэтому данные следует рассматривать как основание для последующей компонентной и биохимической характеристики, а не как окончательное доказательство перекрестной аллергии у работников.

Терапевтическая часть эксперимента демонстрирует снижение эффекторной аллергической реактивности после курса СГИТ. Одновременное уменьшение ГЦА, ТНДТК и анафилактического индекса при неизменности сопоставимых показателей в контроле делает наблюдаемую динамику внутренне согласованной. Современные представления об АСИТ связывают формирование толерантности с изменением активности тучных клеток и базофилов, перестройкой антитель-

ного ответа и участием регуляторных Т- и В-клеточных механизмов [16, 17]. Используемые в настоящей работе тесты отражают лишь часть этих процессов и должны трактоваться как функциональные маркеры экспериментального эффекта.

Наиболее низкий анафилактический индекс зарегистрирован в серии с суммарной дозой 60 000 PNU. Аналогичная направленность прослеживалась по ГЦА и ТНДТК, что позволяет говорить о дозовой зависимости в пределах конкретного протокола. Однако такая зависимость не определяет безопасную или эффективную дозу для человека: для клинической трансляции необходимы стандартизация состава аллергена, токсикологическая оценка, установление диапазона переносимости и контролируемые клинические исследования.

Для профессиональной аллергологии Узбекистана полученные результаты имеют прежде всего методическое значение. Локальные производственные аэрозоли могут различаться по исходному сырью и технологическому составу, поэтому использование регионально охарактеризованных аллергенов способно повысить точность этиологической диагностики. При этом диагностический препарат должен иметь воспроизводимый состав, установленную биологическую активность и валидированные критерии специфичности.

Таким образом, экспериментальная модель позволяет связать три уровня наблюдения: антигенный профиль производственной пыли, специфическую иммунную реактивность и ее изменение после курса СГИТ. Именно такое сопоставление делает модель

пригодной для дальнейшей стандартизации исследуемого экстракта и уточнения механизмов профессиональной сенсibilизации.

Научная новизна и практическая значимость. В одной работе систематизированы данные о многокомпонентности производственного пылевого экстракта, его частичной антигенной общности с пылью хлопчатника и динамике функциональных иммунологических показателей после специфической терапии. Практическое продолжение исследования связано с разработкой требований к стандартизации регионального аллергенного препарата и с проверкой его диагностической воспроизводимости на независимом материале.

Ограничения исследования. Эксперимент выполнен на лабораторных животных и не позволяет непосредственно оценить клиническую эффективность или безопасность исследуемого экстракта у человека. Реакция иммунодиффузии дает представление об антигенной неоднородности, но не идентифицирует отдельные молекулярные аллергены. Кроме того, состав производственной пыли способен меняться в зависимости от сырья, технологического участка и условий отбора. Последующие исследования должны включать химико-биологическую стандартизацию серий экстракта, оценку воспроизводимости результатов и клиническую валидацию у лиц с подтвержденной профессиональной экспозицией.

Выводы. 1. Иммунизация кроликов экстрактом производственной пыли вызывала образование специфических преципитирующих антител; в динамике эксперимента определялось до 3–5

антигенных компонентов. 2. Реакция с пылью хлопчатника указывала на частичную антигенную общность, тогда как с аллергеном из тел комаров аналогичная общность не подтверждена. 3. После СГИТ во всех опытных сериях снижались ГЦА и ТНДТК, а анафилактический индекс уменьшался от 1,0 при 20 000 PNU до 0,2 при 60 000 PNU; в контроле АИ составлял 3,6. 4. Экстракт представляет интерес как экспериментальный материал для дальнейшей стандартизации диагностического аллергена и изучения механизмов специфической иммунотерапии; возможность применения у человека требует отдельной доклинической и клинической оценки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурашидов А.А.У., Мадумарова М.М. Влияние уровня производственной пыли на аллергенную реактивность организма экспериментальных животных//В сборнике: Актуальные проблемы современной науки. Сборник тезисов научных трудов XXXIII Международной научно-практической конференции. 2018. С. 29-32.
2. Анализ особенностей профиля сенсibilизации населения Узбекистана / Г. С. Джамбекова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины: научно-практический медицинский журнал. - 2022. - N 4. - С. 24-28.
3. Андриенко Л. А. Прогностическая значимость оценки цитокинового профиля у рабочих пылеопасных профессий: научное издание / Л. А. Андриенко, С. А. Песков, Е. Л. Потеряева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - N9. - С. 117.
4. Атаниязова Р. А. Анализ вклада стационарных источников в загрязнение атмосферного воздуха Бухарской и Сурхандарьинской областей / Р. А. Атаниязова, М. Б. Азимова, Д. Б. Элмуродова : [с. п.]. - Текст : электронный // Инновационные подходы в решении санитарно-гигиенических и медико-биологических проблем здоровья населения : сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции, с международным участием, посвященной 90-летию НИИ санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний (Ташкент, 16 июля 2024 г.). - 2024. - С. 21-22.
5. Ахмедова Д. Б. Влияние БАД на процессы выведения из организма пыли и улучшение показателей функционального состояния дыхательной системы организма работающих / Д. Б. Ахмедова, Д. М. Хаширбаева, Д. Э. Кадирова. - Текст : электронный // Абу Али ибн Сино и инновации в современной фармацевтике: Сборник материалов VI Международной научно-практической конференции (Ташкент, 18 мая 2023 г.). - 2023. - С. 325-326.
6. Ахмедова Н.М., Барнаев О. Воздействие производственной пыли на окружающую среду и организм человека//В сборнике: Российская наука в современном мире. Сборник статей LVIII международной научно-практической конференции. Москва, 2023. С. 91-92.
7. Ахмедова Н.М., Ибодуллаева С. Воздействие производственной пыли на организм человека//Universum: технические науки. 2023. № 5-1 (110). С. 9-12.
8. Мадумарова М. М. и др. Экспериментальная модель специфической гипосенсibilизирующей иммунотерапии (СГИТ) аллергеном из производственной пыли //Молодой ученый. - 2019. - №. 27. - С. 74-76.

9. Мадумарова М., Исломхонов И. Современная патогенетическая терапия бронхиальной астмы и её влияние на состояние здоровья //South Aral Region Medical Journal. – 2026. – Т. 2. – №. Maxsus son. – С. 37-40.

10. Мадумарова М., Алимов Н. Современные аспекты патогенетических механизмов развития аллергических заболеваний I-типа //South Aral Region Medical Journal. – 2026. – Т. 2. – №. Maxsus son. – С. 41-44.

11. Мадумарова М.М., Соломонник О.Н., Орипова Ж.Н., Юлдашева Г.Т., Мухтаров З.М. Влияние уровня производственной пыли на аллергенную реактивность организма экспериментальных животных//Теория и практика современной науки. 2020. № 11 (65). С. 85-88.

12. Мадумарова М.М., Хужаков М.О., Ризакова Д.П. Разработка экспериментальной модели специфической гипосенсибилизирующей иммунотерапии (сгит) аллергеном из производственной пыли//Экономика и социум. 2022. № 1-2 (92). С. 12-16.

13. Мадумарова М.М., Якубова Р.М., Ибрагимова Н.М. Связь аллергенной реактивности организма от уровня производственной пыли (экспериментальное исследование)//Экономика и социум. 2022. № 12-1 (103). С. 717-719.

14. Мадумарова М.М. Антигенные свойства производственной пыли хлопчатобумажного комбината // Фундаментальные исследования. 2005. № 2. С. 119-120.

15. Alimov N., Madumarova M.M. Pharmacological, farmodynamic properties of antioxidant drugs // European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies. 2023. Vol. 3, No. 11. P. 17-20.

16. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 4. P. 765-798.

17. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol. 140, No. 6. P. 1485-1498.

SUMMARY

CREATION OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF SPECIFIC THERAPY USING ALLERGEN FROM INDUSTRIAL DUST OF THE TEXTILE INDUSTRY

**Madumarova Mahfuza Maksimovna,
Khamrakulov Sharifjon Hoshimovich**

Andijan State Medical Institute

madumarova.makhfuza67@gmail.com

Keywords. *Specific immune antibodies, industrial dust, allergic reactions, guinea pigs, rabbits, allergen immunotherapy.*

Occupational sensitization associated with textile dust was investigated using an experimental extract prepared from the production environment. The study combined assessment of antigenic activity in rabbits with evaluation of specific immunotherapy in sensitized guinea pigs.

Immunization resulted in the formation of specific precipitating antibodies, with up to 3–5 precipitation lines observed during follow-up. Comparison with additional allergens suggested partial antigenic similarity between the industrial-dust extract and cotton pollen, whereas no comparable similarity was demonstrated with the mosquito-body allergen.

In guinea pigs, specific therapy was followed by reductions in homocytotropic antibody titres, the indirect mast-cell degranulation test and the anaphylactic index. Within the experimental protocol, the lowest anaphylactic index was recorded in the series receiving a cumulative allergen dose of 60,000 PNU.

The findings support further standardization of the textile industrial-dust extract for experimental etiological diagnostics and mechanistic studies of allergen immunotherapy. They should not be interpreted as evidence of clinical efficacy or safety in humans without separate preclinical and clinical validation.

REZUME

TEKSTIL KORXONANING ISHLAB CHIQRISH CHANGIDAN HOSIL BO'LGAN ALLERGENNI QO'LLASH ORQALI SPESIFIK TERAPIYANING EKSPERIMENTAL MODELINI YARATISH.

**Madumarova Maxfuza Maksimovna,
Xamrakulov Sharifjon Hoshimovich**

Andijon davlat tibbiyot instituti

madumarova.makhfuza67@gmail.com

Kalit so'zlar. *Spetsifik immun antitannalar, ishlab chiqarish changi, allergik reaksiyalar, dengiz cho'chqalari, quyonlar, allergen-spetsifik immunoterapiya.*

To'qimachilik korxonasi ishlab chiqarish changidan tayyorlangan ekstraktning antigenlik xususiyatlari va u bilan o'tkazilgan spetsifik giposensibilizatsiya tajriba sharoitida baholandi. Tadqiqot quyonlarda spetsifik pretsipitatsiyalovchi antitannalar hosil bo'lishini hamda sensibilizatsiya qilingan dengiz cho'chqalarida immunoterapiya samaradorligini kuzatishni o'z ichiga oldi.

Immunizatsiya davomida pretsipitatsiya chiziqlari soni 3–5 tagacha yetdi. Taqqoslama reaksiyada ishlab chiqarish changi ekstrakti bilan paxta gulchangi allergeni o'rtasida qisman antigenlik umumiyliqi qayd etildi, chivin tanasidan olingan allergen bilan esa bunday umumiylik aniqlanmadi.

Spetsifik terapiyadan keyin gomositotrop antitannalar titri, semiz hujayralarning bilvosita degranulyatsiya testi va anafilaktik indeks kamaydi. Tajriba sxemasi doirasida eng past anafilaktik indeks 60 000 PNU yig'indi doza qo'llangan guruhda kuzatildi.

Natijalar ekstraktning etiologik diagnostika uchun standartlashtirish va allergen-spetsifik immunoterapiyani keyingi o'rganish zarurligini ko'rsatadi. Preparatning odamlardagi samaradorligi va xavfsizligi alohida klinik tekshiruvni talab qiladi.

УДК 616-056.3:615.37:616-057

РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мадумарова Махфуза Максимовна - [ORCID](#)

Андижанский государственный медицинский институт
madumarova.makhfuza67@gmail.com

Ключевые слова. Аллергия, производственная пыль, текстильная промышленность, профессиональная сенсibilизация, гомоцитотропные антитела, не-прямая дегрануляция тучных клеток, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Целью работы была экспериментальная оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) экстрактом из производственной пыли текстильной промышленности по динамике иммунологических показателей и выраженности системной анафилактической реакции. Исследование проведено на 45 морских свинках массой 265–355 г: 30 животных были распределены на три опытные группы по 10 особей, 15 животных составили контроль. После предварительной сенсibilизации в опытных группах применяли ступенчатую схему специфической терапии с суммарными лечебными дозами 20 000, 40 000 и 60 000 PNU; контрольные животные получали экстрагирующую жидкость. Эффект оценивали по титру гомоцитотропных антител (ГЦА), тесту непрямо́й дегрануляции тучных клеток (ТНДТК) и анафилактическому индексу (АИ). После АСИТ титр ГЦА снизился соответственно с $7,2 \pm 0,3$ до $5,0 \pm 0,3$; с $8,2 \pm 0,3$ до $4,3 \pm 0,3$; с $7,6 \pm 0,4$ до $3,9 \pm 0,3$. Показатель ТНДТК уменьшился с $28,0 \pm 2,6$ до $17,8 \pm 1,9\%$, с $32,7 \pm 1,7$

до $18,2 \pm 2,0\%$ и с $29,6 \pm 2,4$ до $15,4 \pm 1,7\%$. Анафилактический индекс составил 1,0; 0,8 и 0,2 соответственно против 3,6 в контрольной группе. Полученные данные подтверждают экспериментальный иммуномодулирующий и противоанафилактический эффект исследуемого экстракта в использованной модели. Клиническая диагностическая чувствительность и специфичность препарата в настоящей работе не определялись; его применение у человека требует отдельной стандартизации, доклинической оценки безопасности и клинической апробации.

Актуальность проблемы. Профессиональное воздействие хлопковой и смешанной текстильной пыли связано с повышенной частотой респираторных симптомов, бронхиальной гиперреактивности и нарушений функции внешнего дыхания у работников отрасли. Современные исследования на производственных выборках показывают зависимость респираторного риска от интенсивности и длительности пылевой экспозиции, условий вентиляции, стажа работы и индивидуальной ато-

пической предрасположенности [1–8].

Для Узбекистана проблема имеет дополнительное значение из-за широкого использования хлопкового сырья и необходимости учитывать региональный профиль сенсibilизации. Отечественные данные свидетельствуют о неоднородности спектра аллергической чувствительности и о значимости производственно-пылевых факторов для формирования аллергопатологии [1–4].

Аллерген-специфическая иммунотерапия рассматривается как этиологически направленный метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний при условии точной идентификации причинно-значимого аллергена, стандартизации аллергенного препарата и соблюдения требований безопасности [9–11]. Для нестандартизированных производственных пылевых экстрактов перенос общих положений АСИТ в клиническую практику без специальной доклинической и клинической проверки недопустим. Поэтому экспериментальная модель в данном случае предназначена прежде всего для оценки иммунологического ответа и противоанафилактического эффекта исследуемого экстракта.

Цель исследования. Оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии экстрактом из производственной пыли текстильной промышленности в экспериментальной модели сенсibilизации морских свинок по динамике ГЦА, ТНДТК и анафилактического индекса.

Задачи исследования:

1. Воспроизвести состояние специфической сенсibilизации у экспериментальных животных и определить исходные показатели ГЦА и ТНДТК.

2. Провести курс специфической иммунотерапии с различной суммарной лечебной дозой производственного пылевого аллергена.

3. Сопоставить динамику ГЦА и ТНДТК до и после терапии в опытных группах и с контрольными значениями.

4. Оценить выраженность системной анафилактической реакции после завершения курса терапии по анафилактическому индексу.

Материалы и методы исследования. Экспериментальную часть выполняли на 45 половозрелых морских свинок массой 265–355 г. Тридцать животных были распределены на три опытные группы по 10 особей; контрольную группу составили 15 животных. Для формирования специфической гиперчувствительности использовали экстракт из производственной пыли текстильной промышленности. Морских свинок-доноров предварительно активно сенсibilизировали этим экстрактом; полученную сыворотку применяли при постановке реакции пассивной кожной анафилаксии для определения титра ГЦА. После завершения периода сенсibilизации у животных также определяли ТНДТК [13].

Тест непрямой дегрануляции тучных клеток проводили в модификации, использованной в исходной экспериментальной серии. Реакцию считали отрицательной при отсутствии дегрануляции или при доле дегранулированных тучных клеток не более 10%; слабоположительной (+) – при 11–20%; положительной (++) – при 21–30%; резко положительной (+++) – при значении более 30%. Для контроля специфичности клеточной реакции

параллельно использовали сочетания суспензии тучных клеток с неспецифическим аллергеном, исследуемой сывороткой без добавления аллергена и экстрагирующей жидкостью.

Специфическую терапию проводили ступенчато. Использовали исходные препараты с концентрациями 10 000, 20 000 и 30 000 PNU/мл. Для каждого препарата готовили ряд последовательных десятикратных разведений; каждое разведение вводили подкожно в возрастающем объёме 0,2; 0,6 и 1,0 мл. Продолжительность курса составляла 24 дня. В пересчёте на фактически полученную суммарную лечебную дозу опытные группы соответствовали 20 000, 40 000 и 60 000 PNU. Контрольной группе по аналогичной схеме вводили экстрагирующую жидкость [13, 14].

Первичными критериями эффективности служили изменение титра ГЦА и показателя ТНДТК после завершения курса лечения. Дополнительным интегральным критерием была выраженность системной анафилактической реакции после разрешающего введения аллергена, которую оценивали по анафилактическому индексу. Чем ниже значение АИ, тем менее выраженной была системная реакция.

Количественные данные представлены как среднее значение $\pm$ ошибка средней ($M \pm m$) и диапазон наблюдавшихся значений (min–max). Статистическую значимость различий оценивали при уровне $p < 0,05$; в таблице сохранены значения значимости, зарегистрированные в исходном массиве исследования. Для интерпретации эффекта дополнительно рассчитывали относительное изменение среднего

показателя в процентах по отношению к исходному уровню. Из-за отсутствия в представленном экспериментальном материале клинической группы с независимым референтным стандартом показатели диагностической чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности не рассчитывали.

Результаты исследования. До начала терапии во всех опытных группах регистрировались повышенные показатели аллергической реактивности. Средний титр ГЦА составлял $7,2 \pm 0,3$ в группе 20 000 PNU, $8,2 \pm 0,3$ – при 40 000 PNU и $7,6 \pm 0,4$ – при 60 000 PNU; в контроле – $8,6 \pm 0,2$. Исходные значения ТНДТК составляли соответственно $28,0 \pm 2,6\%$, $32,7 \pm 1,7\%$, $29,6 \pm 2,4\%$ и $30,3 \pm 1,7\%$ в контроле. Исходные показатели ГЦА между группами не были идентичны, поэтому эффект терапии оценивали преимущественно по внутригрупповой динамике и по отсутствию сопоставимого изменения в контрольной группе.

После курса АСИТ в группе с суммарной дозой 20 000 PNU титр ГЦА снизился до $5,0 \pm 0,3$, то есть на 30,6% от исходного среднего значения; ТНДТК уменьшился до $17,8 \pm 1,9\%$ – на 36,4%. Анафилактический индекс составил 1,0. При 40 000 PNU титр ГЦА снизился до $4,3 \pm 0,3$ (на 47,6%), ТНДТК – до $18,2 \pm 2,0\%$ (на 44,3%), АИ составил 0,8. При 60 000 PNU титр ГЦА уменьшился до $3,9 \pm 0,3$ (на 48,7%), ТНДТК – до $15,4 \pm 1,7\%$ (на 48,0%), а АИ снизился до 0,2. В опытных сериях изменения после АСИТ, отмеченные в исходном статистическом массиве, достигали $p < 0,001$.

Таблица 1

Содержание специфических гомоцитотропных антител в сыворотке крови сенсibilизированных морских свинок

Показатели	Подопытные морские свинки			
	1 серия (n=10)	2 серия (n=10)	3 серия (n=10)	Контроль (n=15)
Отрицательный логарифм среднего геометрического титра ГЦА при основании равном двум ($M \pm m - \log_2$)	7,2±0,3*** (6,0–8,3)	8,2±0,3 (7,2–9,3)	7,6±0,4* (5,7–9,4)	8,6±0,2 (6,4–9,7)
Величина обратная среднему геометрическому ГЦА	147,0	294,0	194,0	388,0
Средний геометрический титр ГЦА	1:147,0	1:294,0	1:194,0	1:388,0

Примечание. В скобках приведены пределы колебаний. * – достоверность различий между данными до и после лечения (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

В контрольной группе титр ГЦА изменился с $8,6 \pm 0,2$ до $8,9 \pm 0,1$, а ТНДТК – с $30,3 \pm 1,7$ до $29,3 \pm 2,0\%$; выраженного терапевтического сдвига не наблюдалось. Анафилактический индекс в контроле составил 3,6, что существенно превышало значения во всех трёх опытных группах. Таким образом, наи-

более выраженное сочетание снижения иммунологических показателей и минимального анафилактического индекса наблюдалось при суммарной дозе 60 000 PNU. Однако наличие различий исходного уровня ГЦА требует осторожности при прямом количественном сопоставлении дозовых групп.

Таблица 2

Динамика ГЦА, ТНДТК и анафилактического индекса после специфической иммунотерапии

Суммарная доза аллергена в PNU	Количество животных	Титр ГЦА		ТНДТК		Анафилактический индекс (АИ)
		До СГИТ	После СГИТ	До СГИТ	После СГИТ	
Контроль	15	8,6±0,2 (7,6–9,6)	8,9±0,1 (8,2–9,7)	30,3±1,7 (20,9–39,3)	29,3±2,0 (19,1–40,9)	3,6
20000	10	7,2±0,3 (6,0–8,3)	5,0±0,3*** (3,4–6,5)	28,0±2,6 (18,3–42,8)	17,8±1,9*** (9,5–27,3)	1,0
40000	10	8,2±0,3 (6,6–9,5)	4,3±0,3*** (3,1–5,6)	32,7±1,7 (25,0–40,2)	18,2±2,0*** (9,4–27,1)	0,8
60000	10	7,6±0,4 (5,9–9,5)	3,9±0,3*** (2,5–5,4)	29,6±2,4 (18,4–42,3)	15,4±1,7*** (7,4–24,3)	0,2

Примечание. Данные представлены как $M \pm m$; в скобках указан диапазон индивидуальных значений (min-max). Обозначение *** соответствует статистически значимому изменению показателя после АСИТ ($p < 0,001$) в исходном статистическом массиве. PNU – protein nitrogen units; ГЦА – гомотропные антитела; ТНДТК – непрямая дегрануляция тучных клеток; АИ – анафилактический индекс.

Оценка диагностического потенциала. В настоящей работе ТНДТК использовали как лабораторный маркер специфической клеточной реактивности и как один из критериев динамики экспериментальной сенсibilизации. Эти данные не позволяют рассчитывать клиническую диагностическую чувствительность и специфичность аллергенного препарата, поскольку для такого расчёта необходимы отдельная выборка пациентов и контрольных лиц, заранее определённый референтный стандарт диагноза и таблица сопряжённости «тест/диагноз». Поэтому результаты не интерпретируются как доказательство готовности препарата к клинической диагностике.

Обсуждение результатов. Полученные данные демонстрируют согласованное снижение двух иммунологических показателей – ГЦА и ТНДТК – на фоне специфического введения производственного пылевого аллергена, тогда как в контрольной группе сходной динамики не наблюдалось. Одновременно уменьшался анафилактический индекс. Такое сочетание результатов соответствует формированию состояния экспериментальной гипореактивности к причинному аллергену и согласуется с общим принципом АСИТ, при

котором повторное контролируемое введение аллергена изменяет характер специфического иммунного ответа [9–11].

Данные о дозовой зависимости требуют более сдержанной трактовки. По средним значениям наиболее выражено снижение ГЦА, ТНДТК и АИ наблюдалось в группе 60 000 PNU, однако исходный титр ГЦА в группах различался. Поэтому корректнее говорить о дозоассоциированной тенденции в пределах данной экспериментальной схемы, а не о доказанной линейной зависимости «доза-эффект». Для её подтверждения необходимы рандомизированное распределение животных, заранее рассчитанная мощность исследования и анализ индивидуальных значений с межгрупповым сравнением изменений.

Результаты экспериментальной модели имеют биологическую правдоподобность на фоне данных независимых исследований по профессиональной экспозиции хлопковой пыли. В разных производственных популяциях воздействие хлопковой пыли ассоциировалось с более высокой частотой астмы, биссиноза, хронических респираторных симптомов и снижением показателей функции внешнего дыхания [5–8]. Проспективное наблюдение также показало связь длительной экспозиции с устойчивыми респираторными симптомами и улучшение части показателей после прекращения контакта с хлопковой пылью [12]. Эти сведения подтверждают необходимость этиологически ориентированных исследований производственных аллергенов, но сами по себе не доказывают эффективность АСИТ именно производственным пылевым экстрактом у человека.

АСИТ в клинической аллергологии применяется для стандартизированных причинно-значимых аллергенов при подтверждённой IgE-опосредованной сенсibilизации и требует контроля качества препарата, воспроизводимости биологической активности и оценки безопасности [9–11]. Исследуемый производственный экстракт этим требованиям клинического препарата на данном этапе не соответствует, поскольку его молекулярный состав, межсерийная воспроизводимость и клинические диагностические характеристики не валидированы.

Ограничения исследования. Исследование ограничено экспериментальной моделью, небольшим числом животных в отдельных опытных группах и отсутствием полного массива индивидуальных значений, позволяющего провести современный повторный статистический анализ. Кроме того, исходные значения ГЦА между группами были неодинаковыми. Клиническая чувствительность и специфичность аллергена не определялись. Эти ограничения не отменяют выявленного внутригруппового снижения ГЦА и ТНДТК, но ограничивают перенос результатов на пациентов и требуют последующих стандартизированных исследований.

Выводы.

1. В экспериментальной модели сенсibilизации курс АСИТ экстрактом производственной пыли текстильной промышленности сопровождался снижением титра ГЦА и показателя ТНДТК во всех трёх опытных группах.

2. Наиболее низкий анафилактический индекс зарегистрирован при суммарной лечебной дозе 60 000 PNU (АИ=0,2) против 3,6 в контрольной группе; по средним значениям эта же

группа имела наибольшее относительное снижение ГЦА и ТНДТК.

3. Неодинаковые исходные значения ГЦА между группами ограничивают прямое межгрупповое доказательство дозозависимости; установленную динамику следует рассматривать как экспериментальную дозоассоциированную тенденцию.

4. Полученные результаты обосновывают дальнейшее доклиническое изучение и стандартизацию производственного пылевого экстракта. Клиническое применение, а также показатели диагностической чувствительности и специфичности могут оцениваться только в отдельном исследовании с участием пациентов и валидированным референтным стандартом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джамбекова Г.С. и др. Анализ особенностей профиля сенсibilизации населения Узбекистана // Журнал теоретической и клинической медицины. 2022. № 4. С. 24–28.
2. Андриенко Л.А., Песков С.А., Потеряева Л.Е. Прогностическая значимость оценки цитокинового профиля у рабочих пылеопасных профессий // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 9. С. 117.
3. Атаниязова Р.А., Азимова М.Б., Элмуродова Д.Б. Анализ вклада стационарных источников в загрязнение атмосферного воздуха Бухарской и Сурхандарьинской областей // Инновационные подходы в решении санитарно-гигиенических и медико-биологических проблем здоровья населения: материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Ташкент, 2024. С. 21–22.

4. Ахмедова Н.М., Ибодуллаева С. Воздействие производственной пыли на организм человека // *Universum: технические науки*. 2023. № 5-1 (110). С. 9–12.
5. Ha T.T.T., Hanh B.M., Son N.V. et al. The Cotton Dust-Related Allergic Asthma: Prevalence and Associated Factors among Textile Workers in Nam Dinh Province, Vietnam // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, No. 18. Art. 9813. doi:10.3390/ijerph18189813.
6. Sadia A., Ali Y., Tahir H.N. et al. Effect of Cotton Dust Exposure on Respiratory Health Outcomes Among Textile Workers // *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. 2023. Vol. 35, No. 1. P. 104–109. doi:10.55519/JAMC-01-10901.
7. Elshaer N., Foda N., Shehata S. Respiratory symptoms and pulmonary function impairment among textile industry workers in Alexandria, Egypt // *Journal of Public Health in Africa*. 2023. Vol. 14, No. 10. Art. 2741. doi:10.4081/jphia.2023.2741.
8. Dangi B.M., Bhise A.R. Cotton dust exposure: Analysis of pulmonary function and respiratory symptoms // *Lung India*. 2017. Vol. 34, No. 2. P. 144–149. doi:10.4103/0970-2113.201319.
9. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, No. 4. P. 765–798. doi:10.1111/all.13317.
10. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017. Vol. 140, No. 6. P. 1485–1498. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.010.
11. Muraro A., Roberts G., Halken S. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement // *Allergy*. 2018. Vol. 73, No. 4. P. 739–743. doi:10.1111/all.13420.
12. Wang X.R., Eisen E.A., Zhang H.X. et al. Respiratory symptoms and cotton dust exposure: results of a 15-year follow-up observation // *Occupational and Environmental Medicine*. 2003. Vol. 60, No. 12. P. 935–941. doi:10.1136/oem.60.12.935.
13. Мадумарова М.М. и др. Экспериментальная модель специфической гипосенсибилизирующей иммунотерапии (СГИТ) аллергеном из производственной пыли // *Молодой ученый*. 2019. № 27. С. 74–76.
14. Мадумарова М.М., Хужаков М.О., Ризакова Д.П. Разработка экспериментальной модели специфической гипосенсибилизирующей иммунотерапии аллергеном из производственной пыли // *Экономика и социум*. 2022. № 1-2 (92). С. 12–16.

REZUME

**CHANG ETIOLOGIYASIDAGI
ALLERGIK PATOLOGIYADA
SPETSIFIK IMMUNOTERAPIYANING
EKSPERIMENTAL SAMARADORLIGI**

Madumarova Maxfuza Maksimovna

Andijon davlat tibbiyot instituti
madumarova.makhfuza67@gmail.com

Kalit soʻzlar. *Allergiya, ishlab chiqarish changi, toʻqimachilik sanoati, kasbiy sensibilizatsiya, gomotsitotrop antitanalar, semiz hujayralarning bilvosita degranulyatsiyasi, allergen-spetsifik immunoterapiya.*

Tadqiqotda toʻqimachilik sanoati ishlab chiqarish changidan olingan ekstrakt bilan allergen-spetsifik immunoterapiyaning eksperimental samaradorligi baholandi. Natijalar mazkur ekstraktning tajriba modelidagi immunologik va antianafilaktik taʼsirini koʻrsatadi. Preparatning klinik diagnostik sezgirligi va spetsifikligi ushbu ishda aniqlanmagan; odamda qoʻllashdan oldin standartlashtirish va alohida klinik sinov talab etiladi.

SUMMARY

**EXPERIMENTAL EFFICACY OF
SPECIFIC IMMUNOTHERAPY
IN DUST-RELATED ALLERGIC
PATHOLOGY**

Madumarova Mahfuza Maksimovna

Andijan State Medical Institute
madumarova.makhfuza67@gmail.com

Keywords. *Allergy, industrial dust, textile industry, occupational sensitization, homocytotropic antibodies, indirect mast-cell degranulation, allergen immunotherapy.*

The study evaluated the experimental efficacy of allergen-specific immunotherapy using an extract prepared from textile industrial dust. The findings demonstrate an immunological and anti-anaphylactic effect of the extract within the experimental model. Clinical diagnostic sensitivity and specificity were not assessed in this study; standardization, preclinical safety evaluation and separate clinical validation are required before any use in humans.

УДК 579.61:615.33:577.21

ESCHERICHIA COLI БАКТЕРИЯСИНИНГ КЛИНИК ИЗОЛЯТЛАРИДА МЕТАЛЛО-В-ЛАКТАМАЗАЛАРНИ КОДЛАЙДИГАН ГЕНЛАР ТАҲЛИЛИ

Маматмусаева Фотима Шайдуллаевна - [ORCID](#)

Тошкент давлат тиббиёт университети
mkomfo@mail.ru

Калит сўзлар: *E.coli*, *blaIMP* ген, *blaVIM* ген, антибиотикларга чидамлилиқ. Ичак таёқчасидаги металл бета-лактамаза ферменти антибиотикларга чидамлилиқни таъминловчи бир – механизм ҳисобланади. Бу хусусият бактерияга оғир даражадаги бактериал инфекцияларга сабаб бўлиш имкониятини яратади. Шунингдек, ичак таёқчасининг *blaIMP* ва *blaVIM* генларини сақловчи турларининг тарқалиш даражаси юқори бўлиб, уни бактериологик текрирувлар асосида тасдиқлаш лозим.

Долзарблиги: Илмий тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, ESBL синтезловчи *Enterobacteriaceae* оиласи бактерияларининг инсонларга юқишида, асосан CTX-M ферментини ишлаб чиқарувчи турлари энг кўп эканлиги аниқланган. Ушбу фермент бактерияларга цефалоспорин антибиотикларини парчалаш имкониятини беради [1, 3]. Шунингдек, баъзи эндемик ҳудудларда карбапенем антибиотикларига юқори даражада чидамлилиқни таъминлайдиган *Enterobacteriaceae* оиласининг OXA-48, NDM, KPC ва VIM каби ферментларини синтезловчи турлари шифохона ичи инфекцияси сифатида тарқалганлиги маълум бўлган ва бу турлар шифохоналарда даволаниб чиққан беморларнинг баъзиларида тасдиқланган.

Америка қўшма штатларидаги ҳарбий хизматчилар иштирок этган яна бир илмий изланишда халқаро саёҳат вақтида ESBL синтезловчи *E.coli* бак-

териясининг ортиши кузатилган. Бироқ, ҳарбий хизматчилар хизмат сафари давомида ушбу бактериялар билан зарарланиши, тарқалиш даражаси ва хавф омиллари бўйича тадқиқот олиб борилмаган [4, 5]. Шунингдек, ҳозирги вақтда саёҳат қилувчилар ва ҳарбий хизматчилар ушбу бактериал юқумли касалликларнинг тарқалиш манбаи ҳисобланиши мумкин. Шу сабабли, соғлиқни сақлаш тизимида саёҳат вақтида кузатиладиган ичак инфекцияларини аниқлаш, уларнинг натижасида келиб чиққан ичак микробиотасидаги ўзгаришлар, касалликнинг клиник белгилари, оқибатлари, уларнинг олдини олиш ва беморларни реабилитация қилиш энг муҳим муаммолардан бири ҳисобланади [2, 6, 7]. Шундай қилиб, ҳарбий хизматчиларда хизмат сафари вақтида келиб чиқадиган диареянинг этиологик агентини ташхислаш муҳим ҳисобланади.

Тадқиқотнинг мақсади: ҳарбий

хизматчиларни хизмат сафари вақтида келиб чиққан диареянинг этиологик агентини аниқлаш ва антибиотикларга чидамлилик даражасини ўрганиш.

Тадқиқот материали ва усуллари:

Ушбу тадқиқотда Ўзбекистон Республикаси Ҳарбий хавфсизлик ва мудофаа университети Ҳарбий тиббиёт институтининг Марказий ҳарбий клиник госпиталининг “Юқумли касалликлар” бўлимида даволанаётган 19-45 ёшли 48 нафар беморлар кузатувга олинди. Тадқиқотда беморларда кучли диареяга сабаб бўлган ва нажасдан энг кўп миқдорда ажратиб олинган *E.coli* бактериясининг фенотипик ва генотипик хусусиятлари ўрганилди. *E.coli* бактериясининг фенотипик хусусиятларини аниқлаш учун этилендиаминтетрасирка кислотаси (ЭДТСК) қўлланилди. Бу кимёвий модда ўзининг металло-хелаторлик хусусияти билан *E.coli* штаммларининг металло-бета-лактамаза ферментини боғлаб олади ва натижада антибиотикларга сезгирлик хусусияти ортиб кетади. Бу жараёни биз антибиотиклар сезгирлигини аниқлаб берувчи диск диффузия усулида кўришимиз мумкин. Бу тестни олиб бориш учун тазобактам (ТЗП), цефтазидим (ЦАЗ), ципрофлоксацин (ЦИП), меропенем (МЕМ), имипенем (ИПМ), цефепим (ФЕП), цефотаксим (ЦТХ), азтреонам (АТМ), амоксациллик-клавуланик кислота (АМК), цефоперазон (ЦПЗ) каби антибиотиклардан фойдаланилди.

Шу ўринда, карбапенем антибиотикларига сезгирлик даражаси белгилаб олинди. 1. Имипенем антибиотигига нисбатан ҳосил бўлган лизис зонаси 13 мм га тенг ёки ундан кичкина бўлса – бактерия резистент ҳисобланди. 2. Лизис зонаси 14-15 мм диаметрда бўлса – ўртача сезгир ҳисобланди. 3. Лизис

зонаси 16 мм диаметрга тенг ёки ундан катта бўлса – сезгир ҳисобланди. Имипенем антибиотигига чидамлиликни намоён қилган штаммларга нисбатан металло-бета-лактамаза ферментини кодлайдиган генлар мавжуд ёки мавжуд эмаслигини тасдиқлаш учун қўшимча тестлар қўлланилди. Булардан бири Ходжнинг модификацияланган тести этиб белгиланди. Тестни амалга ошириш учун 1:10 нисбатда 4 нафар *E.coli* изолятлари дистилланган сув билан аралаштирилди ва суспензия ҳосил қилинди. Сўнгра, имипенем антибиотиги шимдирилган қоғоз дисклар озиқа муҳитининг марказига жойлаштирилди. Суспензия шаклидаги *E.coli* изолятлари қоғоз дискдан бошлаб, 4 қутби томон параллел чизиқлар кўринишида экилди ва Петри идиши қопқоғи ёпилиб, 37°C ҳароратда 16-18 соат давомида термостатга қўйилди. Экишнинг 2-куни лизис зоналар баҳоланди, яъни имипенем диски атрофидаги ўсиш зонасида “беда барги”га ўхшаш нотекислик пайдо бўлган бўлса, бу кўриниш карбапенемаза ферментининг синтезланишини кўрсатди.

Бундан ташқари, бактериянинг металло-бета лактамаза ферментини ишлаб чиқаришини фенотипик хусусиятини аниқлаш учун комбинацияланган диск диффузия усулларидан фойдаланилди. Бу усуллар учун *E.coli* бактериясидан тайёрланган суспензиялар қовузлоқ ёрдамида нейтрал агар устига газон усулида экилади. Экма устига имипенем антибиотиги ва имипенем антибиотиги+ЭДТСК шимдирилган қоғоз дисклар 20 мм оралиқ масофа сақланиб, жойлаштирилди ҳамда петри идиш инкубация учун 37°C ҳароратда термостатга, 18-24 соат давомида қўйилди. Экма 2-кун лизис зона-

сига кўра ўқилди. Яъни, имипенем антибиотики+ЭДТСК шимдирилган қоғоз дисклар атрофидаги лизис зона фақат имипенем антибиотики шимдирилган қоғоз диск лизис зонасидан 7 мм катта ёки унга тенг бўлса, натижа мусбат ҳисобланди.

Тадқиқотимиздаги кейинги текширув бу – бактериянинг генотипик хусусиятини аниқлаш ҳисобланди. Бунинг учун *E.coli* бактериясининг клиник изолятлари ПЗР усули ёрдамида текширилди ва ген турлари аниқланди. Бунинг учун қуйидаги универсал праймерлардан фойдаланилди:

27f: 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3';
1492r:

5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3' (1500 bp, Tissera L., 2013).

Натижалар ва муҳокама: куза-

тувимиздаги 48 нафар беморлар нажасидан *E.coli* бактерияси ажратиб олинди ва турли биокимёвий усуллар ёрдамида бактерия тасдиқланди. Сўнг бактерия суспензияси ёрдамида фенотипик текширув усуллари ўтказилди. ХМТда текширилган изолятларнинг тахминан учдан бир қисмида (17 нафар - 35,4%) β-лактама антибиотикларни парчаловчи фермент фаоллиги фенотипик жиҳатдан намоён бўлган. Бу кўрсаткич клиник амалиёт нуқтаи назаридан муҳим бўлиб, бундай штаммлар стационарда даволаш тактикасига тўғридан-тўғри таъсир қилади, яъни β-лактама антибиотиклар самарасизлиги эҳтимоли ортади, даволашда заҳира антибиотикларга эҳтиёж кучаяди ва инфекция назоратга оид чора-тадбирларни кучайтиришни талаб этади.

1-жадвал

Фенотипик хусусиятларни аниқлашда қўлланилган тестлар антижалари

Фенотипик тест турлари	Натижа (сони, %)
ХТМ	17 (35.4%)
Комбинацияланган диск диффузия	25 (52.1%)

1-жадвалдан кўриниб турибдики, фенотипик тестлар орасидан комбинацияланган диск диффузия тести ХТМ тестига нисбатан 1.4 баробар кўпроқ аниқликни намоён этган. Умуман олганда, ушбу тест натижалари бизга нажасдан ажратилган изолятлар орасида чидамлиликини таъминловчи ферментлар мавжудлигини англатади.

Тестлар ишончлилигини баҳолаш учун тадқиқотимизнинг кейинги босқичида *E.coli* изолятларининг металл-бета-лактамазлар синтез қи-

лувчи генлар турлари аниқланди.

Барча 48 нафар *E.coli* изолятлари ПЗР усулида ДНК си ажратиб олинди. Шундан сўнг, 48 нафардан 31 нафар (64.6%) изолятларда металл-бета-лактамазлар синтез қилувчи *blaIMP* ва *blaVIM* генлар мавжудлиги тасдиқланди. Яъни, ПЗР усулининг электрофорез босқичида кўринган 1 дан 13 тагача бўлган ленталарда *blaIMP* ампликонлари 1 дан 4 гача, 7, 8 ва 12-ўлакларда аниқланган бўлса, *blaVIM* ампликонлари 7, 9, 10-ўлакларда жойлашганли-

ги кузатилди. 7-йўлакда икки геннинг бир вақтда жойлашуви маълум бўлди. 5, 6, 11 ва 13-йўлакларда ҳеч қандай ампликонлар аниқланмади.

Шундай қилиб, диарея кузатилган ҳарбий хизматчиларда *E.coli* бактериясининг металло-бета-лактамаза ишлаб чиқарувчи ген сақлайдиган штаммлари юқиши кузатилади. Натижада хиз-

мат сафари вақтида оғир даражали бактериал инфекцияларга сабаб бўлади ва даволашга чидамли ҳисобланади. Антибиотикларга чидамли бўлган микроорганизмлар эса даволаш жараёнини мураккаблаштиради.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида бактерия изолятларининг антибиотикларга сезгирлиги аниқланди.

2-жадвал

Кўп антибиотикларга чидамли (КАЧ) *E.coli* турининг учраш даражаси

Антибиотикларнинг тури	<i>E.coli</i> (n=48)нинг КАЧ бўйича улуши, %	
	сон	%
ЦТХ, ТЗП, ИМП	9	18.8%
АТМ, МЕМ, ЦИП	11	22,9%
МЕМ, АМК, ФЕП, АМП, ЦЕХ	7	14,6%
АМК, ЦТХ, АТМ, ИМП, ЦИП, ЦЕХ	2	4,2%
ТЗП, ЦАЗ, ЦИП, МЕМ, ИМП, ФЕП, ЦТХ, АТМ, АМСК, ЦЕХ	1	2,1%
Жами	30	62,5%

2-жадвалдан кўриниб турибдики, ушбу тадқиқотда *E.coli* клиник изолятларининг антибиотикларга сезгирлиги 10 та энг кўп қўлланиладиган антибиотиклар орқали баҳоланди. 48 та изолятдан 30 нафари (62,5%)да 3 тадан кўп антибиотикларга қарши чидамлик намоён қилди ва кўп антибиотикларга чидамлилик сифатида баҳоланди. Фақатгина 1 та изолят (2.1%) барча текширилган антибиотикларга қаршилиқни намоён этди. 6 синф антибиотикларига чидамлилик 4.2% изолятларда аниқланди. Умуман олганда, тадқиқотда ўрганилган *E.coli* изолятларида КАЧнинг умумий улуши 62,5%ни

ташкил қилди. 9 нафар (18.8%) изолятларда ЦТХ, ТЗП, ИМП турдаги 3 синф антибиотикларга чидамлилиги кузатилган бўлса, 11 нафарида (22.9%) эса АТМ, МЕМ, ЦИП турдаги 3 синф антибиотикларига резистентлик маълум бўлди. 14.6% изолятларда МЕМ, АМК, ФЕП, АМП, ЦЕХ каби 5 та антибиотикларга чидамлилик аниқланди.

Бу кўрсаткич клиник амалиётда эмпирик антибиотикотерапияни танлашда маҳаллий антибиотикограммага асосланиш, инфекция назорати чораларини кучайтириш ҳамда резистентликни мониторинг қилишнинг долзарблигини тасдиқлайди.

Хулоса: Шундай қилиб, *E.coli* металл бета-лактамаза ферментини ишлаб чиқаради. Бу ферментлар антибиотикларга чидамлик механизми-ридан бири бўлиб, оғир даражали бактериял диареяларга сабаб бўлади. Антибиотикларга чидамли микроорганизмлар даволашни мураккаблашти-ради ва кўп дориларга чидамлилиги туфайли даволашда қийинчиликлар туғилади. Шунингдек, металл бе-та-лактамаза ишлаб чиқарувчи *E.coli* бактериясининг антибиотикларга чи-дамлилики таъминлайдиган *blaIMP* ва *blaVIM* ген турларини сақлайдиган штаммларининг тарқалиш даражаси юқори бўлиб, уларни даволашдан ол-дин ҳар доим антибиотикларга сезгир-ликни аниқловчи тестни қўллаш зарур.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Chhetri AK, Ghimire P, et al. Metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from cancer patients visiting Nepal Cancer Hospital, Lalitpur. *JCMS Nepal*. 2025;21(4):328-333. <https://doi.org/10.3126/jcmsn.v21i4.82755>
2. F.Mamatmusaeva, L.Tuychiyev, Z.Nuruzova, N.Yodgorova, Z.Orinboyeva / Optimizing the treatment of biliary disease in children with viral hepatitis/ *International Journal of Pharmaceutical Research* /Oct-Dec 2020\ Vol 12/, Hindiston, Issue 4, pp. 536-541
3. Forster SC, Kumar N, Anonye BO, Almeida A, Viciani E, Stares MD, et al. A hu-
man gut bacterial genome and culture col-
lection for improved metagenomic analy-
ses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):186-92.
4. Fotima Sh. Mamatmusaeva et al. The interaction of microflora with the hu-
man immune system and the analysis of
measures to improve microflora// *Eura-
sian journal of medical and natural scienc-
es Innovative Academy Research Support
Center*, [www.in-academy.uz/index.php/
ejmns](http://www.in-academy.uz/index.php/ejmns), 2025, 70-78 p.
5. Fotima Sh. Mamatmusaeva, Muyas-
sar G. Mukhamedova. Dysbiosis of the Gut
Microbiota: Etiology, Contemporary Diag-
nostic Approaches, and Treatment Strat-
egies. *American Journal of Medicine and
Medical Sciences* 2026, 16(3):1210-1217
6. Kim CY, Lee M, Yang S, Kim K, Yong
D, Kim HR, et al. Human reference gut
microbiome catalog including newly as-
sembled genomes from under represent-
ed Asian metagenomes. *Genome Med*.
2021;13(1):134.
7. Mo'minova Madinaxon Abdulx-
aq qizi, Mamatmusayeva Fotima Shay-
dul-layevna// COVID-19 rekonvaless-
entlarida ichak mikroflorasidagi dis-
biotik holatlarni korreksiya qilish sa-
maradorligi/ *Инфекция, иммунитет и
фармакология.*, 2023., 5-son, 87-92 bet-
lar.
8. Solar CC, Díaz L, Soto K, et al. Activ-
ity of novel antibiotics against dual met-
allo- β -lactamase-producing *Enterobacter
hormaechei* clinical isolates. *JAC Antimi-
crob Resist*. 2026;8:dlaf252. [https://doi.
org/10.1093/jacamr/dlaf252](https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaf252)

РЕЗЮМЕ
АНАЛИЗ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ
МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗЫ В
КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТАХ
ESCHERICHIA COLI

Маматмусаева Фотима Шайдуллаевна

Ташкентский государственный
 медицинский университет
mkomfo@mail.ru

Ключевые слова: *E.coli*, ген *blaIMP*, ген *blaVIM*, устойчивость к антибиотикам.

Фермент металло-бета-лактамаза у *E.coli* представляет собой механизм, обеспечивающий устойчивость к антибиотикам. Эта особенность позволяет бактерии вызывать тяжелые бактериальные инфекции. Кроме того, наблюдается высокая распространенность штаммов *E.coli*, несущих гены *blaIMP* и *blaVIM*, что требует подтверждения с помощью бактериологического исследования.

SUMMARY
ANALYSIS OF GENES ENCODING
METALLO-B-LACTAMASES IN
CLINICAL *ESCHERICHIA COLI*
ISOLATES

Mamatmusaeva Fotima
Shaydullaeva

Tashkent State Medical University
mkomfo@mail.ru

Keywords: *E.coli*, *blaIMP* gene, *blaVIM* gene, antibiotic resistance.

The metallo- β -lactamase enzyme in *E.coli* serves as a mechanism conferring antibiotic resistance. This characteristic enables the bacterium to cause severe bacterial infections. Furthermore, a high prevalence of *E.coli* strains carrying *blaIMP* and *blaVIM* genes has been observed, necessitating confirmation through bacteriological analysis.

УДК: 616.211-002.2-056.3-053.2:616-07:615.37

БОЛАЛАРДА АЛЛЕРГИК РИНИТДА МОЛЕКУЛЯР АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА АСОСИДА ТАШХИС ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

¹Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна - [ORCID](#)

¹Саидхонова Адибахон Муротхоновна - [ORCID](#)

²Сайитхонов Саиданвархон Муротхон ўғли - [ORCID](#)

¹Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

²Тошкент Кимё халқаро университети, Тошкент, Ўзбекистон

a.saidkhonova@tashmeduni.uz

Калит сўзлар: болалар, аллергия ринит, молекуляр аллергиядиагностика, бронхал астма, профилактика, аллергия-специфик имунотерапия, паналлергенлар.

Болаларда аллергия касалликлар, айниқса аллергия ринит (АР) ва у билан боғлиқ астма хавфи ҳаёт сифати, уйқу, мактаб самарадорлиги ва соғлиқни сақлаш харажатларига катта таъсир қилади. Аллергия-специфик имунотерапия (АСИТ) – IgE-боғлиқ респиратор аллергияда касалликни модификацияловчи ягона этиология даво бўлиб, симптомларни камайтириш, дори эҳтиёжини пасайтириш ва баъзи гуруҳларда астма ривожланишини олдини олиш сингари узоқ муддатли фойда бериши мумкин. Бироқ АСИТ самараси биринчи навбатда тўғри бемор танлаш ва клиник аҳамиятли аллергияларни аниқ белгилашга боғлиқ. Полисенсibilизация, аэроаллергиялар полен экспозицияси даврларининг бир вақтда кечиши ҳамда IgE воситачилик қиладиган кросс-реактивлик туфайли тери прик-тести ва аллергия экстрактларига асосланган специфик IgE (sIgE) таҳлиллари сенсibilизация мавжудлигини аниқлай олса-да, кли-

ник симптомларнинг асосий сабабчиси бўлган асосий аллергияни ишончли равишда дифференциация қилишда кўпинча чекланган имкониятга эга эканлиги сабабли этиология аҳамиятга эга бўлган ҳақиқий аллергияни аниқ ажратиш беролмайди. Шу нуқтаи назардан молекуляр аллергиядиагностика клиник қарорни аниқлаштириб, АСИТнинг даво ва профилактика натижасини яхшилашга хизмат қилади. Ушбу мақолада молекуляр аллергиядиагностиканинг клиник қарорларга таъсир механизмлари, амалиётда қўллаш, чекловлар ва тадқиқот истиқболлари баён этилади.

Долзарблиги. Болаларда аллергия ринит жаҳон миқёсида кенг тарқалган, ҳаёт сифатига сезиларли таъсир кўрсатувчи ва узоқ муддатли клиник ҳамда ижтимоий-иқтисодий юк келтирувчи касаллик ҳисобланади. Халқаро эпидемиология кузатувларга кўра, болалар ва ўсмирлар орасида аллергия риноконъюнктивит симптомларининг

охирги 12 ойдаги тарқалганлиги 6–7 ёшда 8,5%, 13–14 ёшда эса 14,6% ни ташкил этган [1,2]. Испанияда ўтказилган кўпмарказли тадқиқотларда 13–14 ёшлиларда бу кўрсаткич 17,6%, 6–7 ёшлиларда 8,5% экани аниқланган. Ўзбекистонда, жумладан Наманган вилоятида ўтказилган скрининг тадқиқотларида 7–8 ёшли ўғил болаларда аллергик ринит белгилари 37,1% ни ташкил этгани қайд этилган [7]. Бу маълумотлар аллергик ринитнинг болалар популяциясида кенг тарқалганини ва географик ҳамда экологик омилларга сезгир эканини кўрсатади.

Аллергик ринит нафақат юқори тарқалганлиги, балки уйқу бузилиши, кундузги чарчоқ, диққат пасайиши ва ўқиш самарадорлигига салбий таъсири билан ҳам аҳамиятлидир [3]. Шунингдек, у кўп ҳолларда бошқа аллергик касалликлар билан бирга кечади ва бронхиал астма ривожланиши хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкин. Айрим манбаларга кўра, аллергик ринит умумий популяцияда 10–30% гача учрайди [3,4].

Амалиётда полисенсibilизация, гул чанги мавсумларининг устма-уст келиши ва иммунологик кросс-реактивлик сабаб стандарт аллерготестлар орқали клиник жиҳатдан аҳамиятли аллергенни аниқлаш қийинлашади. Бу эса иммунотерапияни нотўғри танлаш ва даволаш самарадорлигининг пасайишига олиб келиши мумкин. Шу боис молекуляр аллергодиагностика сенсibilизацияни аллерген молекулалари даражасида баҳолаш, этиологик аллерген манбаини аниқроқ белгилаш ва клиник бошқарувни оптималлаштиришда муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади [3,5].

Кириш. Молекуляр аллергодиагно-

стика аллерген экстрактига нисбатан умумий IgE реакциясини эмас, балки аллерген манбасининг аниқ молекуляр компонентларига (major/minor компонентлар, паналлергенлар) нисбатан IgE профилини аниқлайди [5]. WAO-ARIA-GA²LEN консенсусида аллергенлар кесишуви молекуляр аллергодиагностиканинг муҳим қисми сифатида таърифланиб, унинг клиник бошқарувни яхшилаш имкониятлари қайд этилган [6].

Молекуляр аллергодиагностиканинг асосий вазифаси – сенсibilизация табиатини молекуляр даражада дифференциация қилиш, яъни клиник аҳамиятли сенсibilизацияни IgE-воситачилик қиладиган кросс-реактив сенсibilизациядан ишончли ажратишдир. Кросс-реактивлик кўп ҳолларда паналлергенлар – profilin, polcalcин каби турли биологик манбаларда кенг тарқалган ўхшаш тузилишли молекулаларга нисбатан IgE сенсibilизацияси билан боғлиқ бўлади. Бундай ҳолларда болада бир нечта полен манбаларига нисбатан тери прик-тест ёки специфик sIgE таҳлилларида “мусбат” натижалар қайд этилиши мумкин, аммо бу натижалар клиник симптомларнинг асосий этиологик манбасини аниқлашни қийинлаштиради. Шу боис педиатрия амалиётида молекуляр аллергодиагностика айниқса полисенсibilизация, полен мавсумларининг устма-уст келиши ёки клиник манзара билан стандарт аллерготест натижалари мувофиқ келмаган ҳолатларда диагностик аниқликни ошириб, клиник бошқарувни такомиллаштиришга хизмат қилади [6,8].

Молекуляр аллергодиагностика компонентлар бўйича диагностика, сенсibilизацияни экстракт даража-

сидан молекуляр даражага ўтказиб, аллерготест натижаларини клиник фенотип ва экспозиция далиллари билан уйғун талқин қилиш имконини кучайтиради(1-жадвал). Бу ёндашув клиник қарор қабул қилиш жараёнида сенси-

билизациянинг этиологик аҳамиятини аниқроқ белгилашга хизмат қилади ва амалиётда нотўғри талқинлар сабаб юзага келадиган ортиқча ёки самарасиз даволаш тактикаларини камайтиришга ёрдам беради (2-жадвал).

1-жадвал

Экстрактга асосланган аллерготестлар ва молекуляр компонентлар бўйича диагностика фарқи

Мезон	Экстрактга асосланган аллерготестлар	Молекуляр компонентлар бўйича диагностика
Баҳоланадиган объект	Аллерген манбаининг умумий экстракти	Аллерген манбаидаги аниқ молекулалар (компонентлар)
Натижанинг мазмуни	Сенсибилизация бор-йўқлигини кўрсатади	Сенсибилизация профилини молекуляр даражада очиб беради
Кросс-реактивлик таъсири	“Кўп мусбат” натижаларни кўпайтириб кўрсатиши мумкин	Кросс-реактив филларни ажратиш имкониятини оширади
Полисенсбилизацияда аниқлик	Қайси манба асосий экани ноаниқ бўлиб қолиши мумкин	Асосий этиологик манбани ажратишга ёрдам беради
Клиник-экспозиция уйғунлиги	Мавсум/экспозиция билан ҳар доим тўлиқ мос келмаслиги мумкин	Мавсум ва экспозиция далиллари билан уйғун талқин қилишни кучайтиради

WAO-ARIA-GA2LEN консенсус ҳужжатларида молекуляр асосланган диагностика натижаларини клиник анамнез билан биргаликда баҳолаш зарурлиги таъкидланади, чунки сенсбилизациянинг ўзи клиник аллергияга тенглаштирилмайди ва ҳар доим ҳам симптомларнинг сабабчиси бўлмайди. Шу нуқтаи назардан молекуляр аллергодиагностиканинг асосий қиймати лаборатор сезгирликни оширишда эмас, клиник жиҳатдан аҳамиятли сенсбилизацияни ишончлироқ ажратиб беришда намоён бўлади [8,10,12].

Молекуляр аллергодиагностиканинг клиник бошқарувга таъсири.

Молекуляр аллергодиагностиканинг клиник аҳамияти, аввало, аллерген-специфик иммунотерапия (АСИТ) учун беморларни тўғри танлашда на-

моён бўлади. Болаларда ўрта ва оғир аллергик ринитда стандарт фармакотерапияга қарамай симптомлар сақланиши ҳамда аллерген экспозицияси билан мос клиник манзара АСИТ учун асосий мезон ҳисобланади [8,9]. Молекуляр аллергодиагностика сенсбилизация профилини молекуляр даражада баҳолаш орқали ҳақиқий сенсбилизацияни кросс-реактив сенсбилизациядан фарқлаш имконини беради. Асосий аллерген компонентларига йўналган IgE жавоби устун бўлган ҳолатларда АСИТдан кутилган клиник самара эҳтимоли юқори бўлади, паналлергенларга хос кросс-реактив филда эса симптомларнинг асосий манбаини аниқлаш қийинлашиб, терапия самарадорлиги пасайиши мумкин [11,12].

**Молекуляр аллергодиагностика асосида клиник қарорларни
оптималлаштиришнинг асосий йўналишлари**

Қарор босқичи	Муаммо (экстракт даражасида)	Молекуляр диагностика қўшадиган қиймат	Амалий натижа
Сенсибилизацияни этиологик баҳолаш	Сенсибилизация клиник сабабга тенглашиб кетиши мумкин	Клиник жиҳатдан аҳамиятли сенсибилизацияни аниқлаштириш	Нотўғри талқинлар камаяди
Аллерген манбаи-ни белгилаш	Полисенсбилизацияда асосий сабабчи манба ноаниқ	Этиологик аллерген манбаини ишончли-роқ ажратиш	Терапияни тўғри йўналтириш осонлашади
Аллергенни устуворлаштириш	Бир нечта мусбат тестлар орасида танлов қийин	Симптом пики ва экспозиция далиллари билан уйғунлашган молекуляр профил	Устувор аллерген аниқроқ танланади
Даволаш тактикаси	Ортиқча ёки самарасиз терапияга олиб келиши мумкин	Кросс-реактив “кўп мусбат” натижаларни тўғри талқин қилиш	Ортиқча ва самарасиз курслар эҳтимоли пасаяди
Мониторинг ва қайта баҳолаш	Жавоб паст бўлса сабабини ажратиш қийин	Клиник ва экспозиция омиллари билан бирга қайта талқин қилиш	Тактикани оптималлаштириш имкони ортади

EAACI ва ARIA хужжатларида молекуляр аллергодиагностика айниқса полисенсбилизация, полен экспозицияси даврларининг устма-уст келиши ҳамда клиник маълумотлар билан стандарт тест натижалари мувофиқ келмаган ҳолатларда клиник қарорни аниқлаштирувчи қўшимча восита сифатида таъкидланган [2,4,5]. У сенсибилизациянинг клиник аҳамиятини тўғри баҳолаш, этиологик аллерген манбаини аниқлаш ва АСИТда нотўғри аллерген танлаш хавфини камайтиришга хизмат қилади.

Сенсибилизациянинг иммунологик табиати ҳам муҳим аҳамиятга эга. Полисенсбилизация ҳар доим бир нечта мустақил аллерген манбаларига ҳақиқий сенсибилизацияни англат-

майди, чунки IgE-воситачилик қиладиган иммунологик кросс-реактивлик сабаб бир манбага қарши шаклланган IgE тузилиши ўхшаш бошқа аллергенлар билан ҳам боғланиши мумкин [11,12]. Бундай ҳолатларда экстрактга асосланган тестлар кўп мусбат натижаларни кўрсатиши мумкин, аммо клиник симптомларнинг асосий этиологик манбаини аниқлаш қийинлашади ва АСИТни мақсадли тайинлашда ноаниқлик юзга келади [10].

WAO–ARIA–GA²LEN консенсус хужжатларида сенсибилизацияни клиник аллергия билан тенглаштирмаслик ва молекуляр натижаларни клиник анамнез билан биргаликда баҳолаш зарурлиги таъкидланган [5]. Молекуляр аллергодиагностика сенсибилизация

профилини аллерген компонентлари даражасида кўрсатиб, асосий аллерген компонентларига йўналган IgE жавобини кросс-реактив молекулаларга нисбатан жавобдан фарқлаш имконини беради [13,14].

EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0 га кўра, молекуляр аллергодиагностиканинг қўшимча қиймати айниқса полисенсibilизация, полен экспозицияси даврларининг устма-уст келиши ҳамда клиник маълумотлар билан стандарт тест натижалари мувофиқ келмаган ҳолатларда юқори ҳисобланади [14]. Бу ёндашув клиник бошқарувни икки жиҳатдан яхшилайдиган: биринчидан, клиник аҳамиятли этиологик аллерген манбаини аниқроқ белгилаш ва АСИТда нотўғри манба танланиши хавфини камайтиради; иккинчидан, бир нечта эҳтимолий аллергенлар мавжуд бўлганда терапия режасини рационаллаштиришга имкон беради, чунки бир вақтнинг ўзида кўп аллергенли иммунотерапия ҳар доим ҳам устун стратегия ҳисобланмайдиган [11,12].

Хулоса: Молекуляр аллергодиагностика аллерген-специфик иммунотерапияни (АСИТ) режалаштиришда клиник бошқарувни аниқлаштиришга хизмат қилади. У сенсibilизация профилини молекуляр даражада баҳолаш орқали клиник жиҳатдан аҳамиятли аллерген манбаини аниқлаш ва иммунотерапиядан энг кўп фойда олиши мумкин бўлган беморлар гуруҳини мақсадли танлаш имконини оширади. Шунингдек, кросс-реактивлик туфайли юзага келадиган кўп сонли “мусбат” тест натижаларини тўғри талқин қилишга ёрдам бериб, ортиқча ёки самарасиз иммунотерапия курсларининг олдини олишга кўмаклашади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13189.
2. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. A WAO–ARIA–GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(2):100091. doi:10.1016/j.waojou.2019.100091.
3. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(11):2087–2102. doi:10.1111/all.13805.
4. Dramburg S, Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2023;34(Suppl 28):e13854. doi:10.1111/pai.13854.
5. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis (position paper; mentions CRD role but definitive trials awaited). (ResearchGate)
6. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017;28(8):728–745. doi:10.1111/pai.12807.
7. Jahangirovna A. R., Ganiev A. G. Features of the spread of allergic diseases in children in the regions of the andijan region //Новости образования: исследование в XXI веке. – 2025. – Т. 4. – №. 38. – С. 74-77.
8. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798. doi:10.1111/all.13317.
9. Wolthers OD. Component-Resolved Diagnosis in Pediatrics. 2012. (PMC)
10. Гариб В.Ф. и др. Распространен-

ность мажорных компонентов бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов в г. ташкенте и ташкентской области республики узбекистан //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 4. – С. 69-72.

11. Миррахимова М. Х. и др. Аллергик ринитнинг коморбид кечишида даволаш усуллари тақомиллаштириш ва терапия самарадорлигини баҳолаш // Academic research in educational sciences. – 2023. – №. 1. – С. 64-70.

12. Пампура А. Н. и др. Достижения и перспективы молекулярной алерго-

диагностики в педиатрии //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2025. – Т. 70. – №. 1. – С. 5-10.

13. Рябова К. А. и др. Аллергочипы в молекулярной диагностике: от когортной оценки к персонализированному ведению пациента //Российский биотерапевтический журнал. – 2025. – Т. 24. – №. 1. – С. 10-26.

14. Саидхонова А. М. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей //Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины-2020. – 2020. – С. 213-214.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ

Миррахимова Мактуба Хабибуллаевна¹,
Саидхонова Адипахон Муротхоновна¹,
Сайитхонов Саиданвархон Муротхонович²

¹Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский международный университет Кимё, Ташкент, Узбекистан
a.saidkhonova@tashmeduni.uz

Ключевые слова: дети; аллергический ринит; молекулярная алергодиагностика; бронхиальная астма; профилактика; алерген-специфическая иммунотерапия; паналлергены.

В данной статье представлены механизмы влияния молекулярной алергодиагностики на клиническое принятие решений, особенности её применения в практике, ограничения и перспективные направления исследований.

SUMMARY

OPTIMIZING THE DIAGNOSIS AND TREATMENT STRATEGY OF PEDIATRIC ALLERGIC RHINITIS BASED ON MOLECULAR ALLERGY DIAGNOSTICS

Mirrakhimova Maktuba
Khabibullaevna¹,
Saidkhonova Adibakhon
Murotkhonovna¹,
Sayithonov Saidanvarkhon
Murotkhonovich²

¹Tashkent State Medical University,
Tashkent, Uzbekistan

²Kimyo International University in
Tashkent, Tashkent, Uzbekistan
a.saidkhonova@tashmeduni.uz

Keywords: children; allergic rhinitis; molecular allergy diagnostics; bronchial asthma; prevention; allergen-specific immunotherapy; panallergens.

This article describes the mechanisms by which molecular allergy diagnostics influences clinical decisions, practical aspects of its application, limitations, and future research perspectives.

УДК: 618.177-089.888.11]-078.33:616.69-008.8

ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА В СОЧЕТАНИИ С КОНТРИКАЛОМ НА БАЛАНС ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ЖЕНЩИН В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ БЕЗ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

²Мухитдинова Камола Ойбековна - [ORCID](#)^{1,2}Алейник Владимир Алексеевич - [ORCID](#)³Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна - [Google Scholar](#)²Бабич Светлана Михайловна - [ORCID](#)¹Андижанский филиал института иммунологии и геномики человека
Академии наук Республики Узбекистан,²Андижанский государственный медицинский институт,³Ташкентский государственный медицинский университет
kamosha.muhitdinova@mail.ru

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, контрикал, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-10, цитокины.

Несмотря на многолетнее применение гепарина в клинической практике в качестве антикоагулянта, многие его биологические эффекты остаются недостаточно изученными. Современные исследования свидетельствуют, что спектр действия гепарина значительно шире антикоагулянтной активности и включает регуляцию воспалительных процессов посредством влияния на продукцию и активность цитокинов [1]. Установлено также, что его производные способны вмешиваться в различные этапы формирования воспалительной реакции, модифицируя иммунный ответ организма [10]. В связи с этим предполагается, что одной из физиологических функций гепарина является ограничение неблагоприятных последствий гиперцитокинемии,

возникающей при инфекционном процессе или повреждении тканей [3]. Накопленные экспериментальные и клинические данные указывают на выраженные противовоспалительные свойства гепарина. Его защитное действие реализуется посредством ингибирования эластазы, а также взаимодействия с рядом провоспалительных медиаторов и цитокинов, что способствует снижению интенсивности воспалительной реакции [5, 10, 11]. Вероятно, именно эти механизмы в определённой степени объясняют терапевтический эффект гепарина при ряде патологических состояний, сопровождающихся системным воспалением [3, 6].

Особый интерес представляет низкомолекулярный гепарин, противовоспалительная активность которого не

зависит от природы инфекционного агента и не ограничивается определённым типом вирусной инфекции. Благодаря способности уменьшать выраженность цитокинового ответа, включая снижение концентраций IL-6 и IFN- γ , его применение рассматривается как перспективное при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием острого воспалительного процесса [4]. Дополнительным преимуществом препарата является многолетний опыт клинического использования, позволяющий считать его профиль безопасности хорошо изученным и предсказуемым [2]. Значительное внимание в настоящее время уделяется и аprotинину (контрикалу), относящемуся к группе ингибиторов сериновых протеаз. Помимо широко известного гемостатического эффекта, данный препарат обладает способностью подавлять ключевые механизмы системного воспалительного ответа. Исследования показали, что применение высоких доз аprotинина сопровождается снижением активации иммунокомпетентных клеток и уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о его влиянии на механизмы развития гипервоспаления [7]. На фоне терапии также отмечается уменьшение выраженности воспалительной реакции, подтверждающее наличие у препарата самостоятельного противовоспалительного потенциала [8]. Одним из важных механизмов действия аprotинина считается дозозависимое ингибирование активности плазмина и калликреина, благодаря чему ослабляется развитие синдрома системного воспалительного ответа [9]. Кроме того, установлено, что препарат способен подавлять активность протеа-

зо-активируемого рецептора PAR1 на поверхности тромбоцитов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Блокирование данного рецептора препятствует активации эндотелия под действием тромбина и ограничивает последующее развитие воспалительных реакций. Таким образом, аprotинин представляет собой не только эффективный ингибитор протеаз, но и средство, способное воздействовать на ключевые звенья тромбо-воспалительного каскада посредством ингибирования PAR-рецепторов, что существенно расширяет его потенциальные возможности в патогенетической терапии воспалительных заболеваний [3].

Цель исследования заключалась в изучении влияния различных схем прегравидарной терапии с использованием нефракционированного и низкомолекулярного гепарина в комбинации с контрикалом на содержание про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови женщин, не имеющих генитальных инфекций и страдающих привычным невынашиванием беременности.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 120 женщин репродуктивного возраста с привычным невынашиванием беременности (самопроизвольные выкидыши до 12 недель гестации) при отсутствии клинико-лабораторных признаков генитальных инфекций. До начала исследования каждая участница подписала письменное информированное добровольное согласие. В зависимости от применяемой схемы прегравидарной подготовки пациентки были распределены на шесть групп. В контрольную (1-ю) группу вошла 31 женщина, которым проводили только

стандартную прегравидарную терапию. Вторую группу составили 25 пациенток, дополнительно получавших антибактериальное лечение: кларитромицин и доксициклин назначали по одной таблетке два раза в сутки на протяжении 15 дней. В третью группу были включены 19 женщин, которым наряду со стандартной терапией назначали низкомолекулярный гепарин (клексан) по 20 мг подкожно один раз в сутки в течение 15 дней. Лечение проводилось под контролем показателей коагулограммы. Четвёртую группу сформировали 16 пациенток, получавших аналогичную схему введения низкомолекулярного гепарина в сочетании с контрикалом, который вводили внутривенно в дозе 10 000 ЕД. Эффективность и безопасность терапии контролировали по показателям протромбинового индекса. Пятую группу составили 15 женщин, которым в период прегравидарной подготовки назначали нефракционированный гепарин (гепарин натрия) по 5000 МЕ два раза в сутки курсом 10 дней на фоне стандартного лечения. Контроль терапии осуществляли с использованием показателей коагулограммы. В шестую группу вошли 14 пациенток, получавших комбинированную схему, включавшую стандартную терапию, нефракционированный гепарин и контрикал. Иммунологические исследования выполняли трижды: до наступления беременности, а также на 6-й и 12-й неделях гестации. В сыворотке крови методом иммуноферментно-

го анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10). Для выполнения анализа использовали сертифицированные тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». С целью исключения скрытых урогенитальных инфекций на этапе прегравидарной подготовки у всех женщин исследовали соскоб из цервикального канала методом полимеразной цепной реакции. Определяли наличие ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Лабораторные исследования проводили с применением диагностических наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Результаты и их обсуждение. При оценке динамики провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у женщин первой группы (Табл.), получавших исключительно стандартную терапию, зафиксирована самая неблагоприятная картина. Уровень ФНО- α значительно вырос с $14,8 \pm 1,6$ пг/мл перед беременностью до $25,5 \pm 2,7$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,01$) и до $32,8 \pm 4,1$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$). ИЛ-1 β также достоверно повысился: с $11,6 \pm 1,5$ пг/мл перед беременностью до $19,4 \pm 2,3$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,05$) и до $25,9 \pm 3,1$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$). ИЛ-10, напротив, значительно снизился - относительно $6,1 \pm 0,7$ пг/мл до беременности до $3,5 \pm 0,5$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,01$) и до $2,6 \pm 0,4$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,01$).

Таблица

**Влияние лечения на изменение провоспалительных и
противовоспалительных интерлейкинов у женщин, имеющих выкидыши
на ранних сроках беременности при отсутствии генитальных инфекций**

Исследуемые показатели	Группа	До беременности	6 недель беременности	12 недель беременности
ФНО пг/мл	1	14,8±1,6	25,5±2,7*	32,8±4,1*
	2	15,2±1,3	27,4±2,5*	33,6±2,9*
	3	13,7±1,1	22,7±1,9*	27,4±2,5*
	4	11,5±0,9	18,3±1,5* ^{o^}	23,6±2,0*
	5	9,3±0,7 ^{o^}	14,1±1,2* ^{o^}	17,9±1,4* ^{o^}
	6	7,1±0,5 ^{o^}	10,6±0,8* ^{o^}	13,7±1,1* ^{o^}
ИЛ-1β пг/мл	1	11,6±1,5	19,4 ± 2,3*	25,9±3,1*
	2	12,8±1,1	21,2 ± 3,3*	26,5±2,3*
	3	9,4±0,7	16,3 ± 1,4*	23,8±2,0* ⁺
	4	8,2±0,6 [^]	13,1±1,1* ^{o^}	19,2±1,5* ^{o^+}
	5	6,5±0,4 ^{o^}	11,2±0,9* ^{o^}	14,6±1,1* ^{o^}
	6	4,9±0,3 ^{o^}	8,6 ± 0,6* ^{o^}	11,3±0,9* ^{o^+}
ИЛ-10 пг/мл	1	6,1±0,7	3,5±0,5*	2,6±0,4*
	2	5,2±0,4	3,1±0,26*	2,3±0,21* ⁺
	3	7,3±0, ⁸	4,2±0,37*	3,2±0,26* ^{^+}
	4	8,0±0,6 [^]	5,0±0,44* ^{o^}	4,4±0,37* ^{o^+}
	5	9,2±0,7 ^{o^}	6,8±0,59* ^{o^}	5,1±0,45* ^{o^+}
	6	10,1±0,9 ^{o^}	7,9±0,68 ^{o^}	6,3±0,56* ^{o^}

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; ^o - достоверно отличающиеся величины к показателям 1 группы; [^] - достоверно отличающиеся величины к показателям 2 группы.)

Во второй группе добавление антибиотиков (Табл.) не обеспечило существенных преимуществ по сравнению с первой группой. Изменения ФНО- α и ИЛ-1 β шли практически синхронно с группой 1. ФНО- α достоверно нарастал: от $15,2 \pm 1,3$ пг/мл до беременности до $27,4 \pm 2,5$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,001$) и до $33,6 \pm 2,9$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$). ИЛ-1 β также значительно увеличился: с исходных $12,8 \pm 1,1$ пг/мл перед беременностью до $21,2 \pm 3,3$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,05$) и до $26,5 \pm 2,3$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$). К 12-й неделе показатели ФНО- α и ИЛ-1 β не отличались от таковых в группе 1. Уровень ИЛ-10 значительно снизился: с $5,2 \pm 0,4$ пг/мл перед гестацией до $3,1 \pm 0,26$ пг/мл к 6-й неделе ($p < 0,001$) и до $2,3 \pm 0,21$ пг/мл к 12-й неделе ($p < 0,001$).

В третьей группе применение низкомолекулярного гепарина (Табл.) до беременности дало лишь частичное улучшение. ФНО- α относительно исходной величины ($13,7 \pm 1,1$ пг/мл) оказался достоверно выше к 6-й неделе ($22,7 \pm 1,9$ пг/мл, $p < 0,001$) и к 12-й неделе ($27,4 \pm 2,5$ пг/мл, $p < 0,001$). ИЛ-1 β также значительно превышал уровень до беременности ($9,4 \pm 0,7$ пг/мл) к 6-й ($16,3 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,001$) и 12-й неделе ($23,8 \pm 2,0$ пг/мл, $p < 0,001$), при этом к 12-й неделе он стал значительно выше, чем к 6-й ($p < 0,01$). ИЛ-10 достоверно снижался: от $7,3 \pm 0,8$ пг/мл до беременности до $4,2 \pm 0,37$ пг/мл (6-я неделя) и до $3,2 \pm 0,26$ пг/мл (12-я неделя). По данным к 12-й неделе уровень ИЛ-10 оказался значительно ниже, чем до беременности ($p < 0,001$) и на 6-й неделе ($p < 0,05$), но при этом достоверно выше, чем во второй группе ($p < 0,05$).

В четвертой группе комбинация клексан и контрикал (Табл.) дала за-

метное улучшение. ФНО- α к 6-й неделе ($18,3 \pm 1,5$ пг/мл) был достоверно выше, чем до беременности ($11,5 \pm 0,9$ пг/мл, $p < 0,001$) и при этом значительно ниже, чем в первой ($p < 0,05$) и второй ($p < 0,01$) группах. К 12-й неделе показатель ($23,6 \pm 2,0$ пг/мл) оставался выше исходного ($p < 0,001$), не имел значимых отличий от первой группы ($p > 0,05$), но был достоверно ниже, чем во второй ($p < 0,05$). ИЛ-1 β до беременности ($8,2 \pm 0,6$ пг/мл) был значительно ниже, чем во второй группе ($p < 0,01$). К 6-й неделе ($13,1 \pm 1,1$ пг/мл) он превысил уровень до гестации ($p < 0,001$) и оказался существенно ниже, чем в первой и второй группах ($p < 0,05$ для обоих сравнений). К 12-й неделе ИЛ-1 β ($19,2 \pm 1,5$ пг/мл) не отличался от первой группы ($p > 0,05$), но был значительно ниже второй ($p < 0,05$), а также превысил значения до беременности ($p < 0,001$) и на 6-й неделе ($p < 0,01$). ИЛ-10 до беременности ($8,0 \pm 0,6$ пг/мл) не имел значимого отличия от второй группы ($p > 0,05$). К 6-й неделе ($5,0 \pm 0,44$ пг/мл) он стал ниже исходного ($p < 0,01$), не отличался от первой группы ($p > 0,05$), но был значительно выше второй ($p < 0,001$). К 12-й неделе ИЛ-10 ($4,4 \pm 0,37$ пг/мл) оказался значительно выше, чем в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,001$), и при этом ниже, чем до беременности ($p < 0,001$).

В пятой группе монотерапия нефракционированным гепарином (Табл.) обеспечила значительно лучшие результаты, чем НМГ. ФНО- α до беременности ($9,3 \pm 0,7$ пг/мл) был достоверно ниже, чем в первой и второй группах ($p < 0,01$ для обоих). К 6-й неделе ($14,1 \pm 1,2$ пг/мл) он превысил исходный уровень ($p < 0,05$) и оказался значительно ниже показателей первой ($p < 0,01$) и второй ($p < 0,001$) групп. К 12-й неде-

ле ($17,9 \pm 1,4$ пг/мл) ФНО- α оставался выше до беременности ($p < 0,001$) и существенно уступал значениям первой ($p < 0,01$) и второй ($p < 0,001$) групп. ИЛ-1 β до беременности ($6,5 \pm 0,4$ пг/мл) был значимо ниже, чем в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,001$). К 6-й неделе ($11,2 \pm 0,9$ пг/мл) он превысил уровень до гестации ($p < 0,001$) и оказался существенно ниже, чем в первой ($p < 0,01$) и второй ($p < 0,05$) группах. К 12-й неделе ИЛ-1 β ($14,6 \pm 1,1$ пг/мл) оставался значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,01$ для обоих), и при этом превышал значения до беременности ($p < 0,001$) и на 6-й неделе ($p < 0,05$). ИЛ-10 до беременности ($9,2 \pm 0,7$ пг/мл) был достоверно выше, чем в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,001$). К 6-й неделе ($6,8 \pm 0,59$ пг/мл) он снизился относительно исходного ($p < 0,05$), но оставался значимо выше, чем в первой ($p < 0,001$) и второй ($p < 0,05$) группах. К 12-й неделе ИЛ-10 ($5,1 \pm 0,45$ пг/мл) оказался значимо выше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,001$ для обоих), и при этом ниже, чем до беременности ($p < 0,001$) и на 6-й неделе ($p < 0,05$).

В шестой группе с комбинацией НФГ и контрикала получены наилучшие результаты. ФНО- α до беременности ($7,1 \pm 0,5$ пг/мл) был достоверно ниже, чем в первой и второй группах ($p < 0,001$ для обоих). К 6-й неделе ($10,6 \pm 0,8$ пг/мл) он превысил исходный уровень ($p < 0,01$) и оказался значимо ниже показателей первой и второй групп ($p < 0,001$). К 12-й неделе ($13,7 \pm 1,1$ пг/мл) ФНО- α оставался выше до беременности ($p < 0,001$) и существенно уступал значениям первой и второй групп ($p < 0,001$). ИЛ-1 β до беременности ($4,9 \pm 0,3$ пг/мл) был значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,001$). К 6-й неделе ($8,6 \pm 0,6$ пг/мл) он пре-

высил уровень до гестации ($p < 0,001$) и оказался существенно ниже, чем в первой и второй группах ($p < 0,001$). К 12-й неделе ИЛ-1 β ($11,3 \pm 0,9$ пг/мл) оставался значимо ниже, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,001$), и при этом превышал значения до беременности ($p < 0,001$) и на 6-й неделе ($p < 0,05$). ИЛ-10 до беременности ($10,1 \pm 0,9$ пг/мл) был достоверно выше, чем в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,001$). К 6-й неделе ($7,9 \pm 0,68$ пг/мл) он не имел значимого отличия от исходного уровня ($p > 0,05$), но был существенно выше, чем в первой и второй группах ($p < 0,001$ для обоих). К 12-й неделе ИЛ-10 ($6,3 \pm 0,56$ пг/мл) оставался значимо выше, чем в группах 1 и 2 ($p < 0,001$), и при этом ниже, чем до беременности ($p < 0,01$).

Анализ динамики цитокинов у женщин первой группы (стандартная терапия без дополнительной преградной подготовки) выявил наиболее неблагоприятные изменения: прогрессирующий рост провоспалительных факторов ФНО- α и ИЛ-1 β на фоне значимого снижения противовоспалительного ИЛ-10. Такая картина указывает на развитие системного воспалительного ответа в ранние сроки гестации, что может служить предиктором неблагоприятного течения беременности. Во второй группе добавление антибиотиков до зачатия не изменило существенно цитокиновый профиль. Показатели ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-10 изменялись практически синхронно с первой группой, а к 12-й неделе уровни провоспалительных интерлейкинов полностью сравнялись с группой 1. Следовательно, преградная антибактериальная терапия в данном контексте не оказывает значимого влияния на системный цитокино-

вый баланс. В третьей группе применение низкомолекулярного гепарина (клексана) до беременности привело к некоторому, но неполному улучшению. Несмотря на то, что абсолютные значения ФНО- α и ИЛ-1 β оставались значительно выше исходных, динамика ИЛ-10 (более высокие показатели на 12-й неделе по сравнению со второй группой) свидетельствует о частичном противовоспалительном эффекте. Тем не менее полной нормализации цитокинового профиля не произошло. Четвертая группа (клексан + контрикал) показала заметно лучшие результаты, чем монотерапия клексаном. Комбинация обеспечила достоверно более низкие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β на 6-й неделе по сравнению с группами 1 и 2, а также более высокий ИЛ-10 относительно второй группы. Однако к 12-й неделе различия с первой группой по ФНО- α и ИЛ-1 β нивелировались, что указывает на ограниченную продолжительность защитного эффекта данной комбинации. Пятая группа (нефракционированный гепарин, НФГ, в монотерапии) продемонстрировала значительно лучшие результаты, чем НМГ. На всех сроках наблюдения уровни ФНО- α и ИЛ-1 β были существенно ниже, чем в первой и второй группах, а ИЛ-10 – выше. Это позволяет предположить, что НФГ обладает более выраженным иммуномодулирующим действием по сравнению с НМГ при прегравидарном применении. Наилучшие результаты достигнуты в шестой группе, где применялась комбинация НФГ и контрикала. Здесь зафиксированы самые низкие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) на всех сроках и наиболее высокие значения ИЛ-10, причем на 6-й неделе уровень ИЛ-10 не имел

значимого отличия от догестационного. Это единственная группа, где противовоспалительный ответ практически не пострадал в первом триместре.

Выводы. У женщин, получавших только стандартную терапию, выявлена самая неблагоприятная динамика цитокинов: достоверный рост ФНО- α и ИЛ-1 β к 6-й и 12-й неделям гестации прогрессивно нарастал, тогда как уровень ИЛ-10 значимо снижался. Прегравидарное добавление антибиотиков не дало значимых преимуществ: динамика всех трех цитокинов практически не отличалась от группы 1, а к 12-й неделе показатели провоспалительных интерлейкинов полностью сравнялись. Применение низкомолекулярного гепарина (клексана) до беременности обеспечило лишь частичное улучшение: уровни ФНО- α и ИЛ-1 β оставались выше до гестационных, однако ИЛ-10 к 12-й неделе был достоверно выше, чем во второй группе. Комбинация клексана с контрикалом дала заметное улучшение на 6-й неделе (снижение ФНО- α и ИЛ-1 β относительно групп 1 и 2), но к 12-й неделе различия с первой группой по провоспалительным цитокинам утратили значимость. Монотерапия нефракционированным гепарином (НФГ) показала значительно лучшие результаты, чем НМГ: на всех сроках ФНО- α и ИЛ-1 β были существенно ниже, а ИЛ-10 – выше, чем в группах 1 и 2. Наилучшие результаты достигнуты в группе (НФГ + контрикал): самые низкие уровни ФНО- α и ИЛ-1 β на протяжении всего наблюдения, максимальные значения ИЛ-10, причем на 6-й неделе ИЛ-10 не отличался от догестационного уровня – единственный случай сохранения противовоспалительного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Call D. R., Remick D. G. Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model //Shock. – 1998. – T. 10. – №. 3. – C. 192-197.
2. Lever R., Page C. P. Non-anticoagulant effects of heparin: an overview // Heparin-A century of progress. – 2012. – C. 281-305.
3. Lima M., Rudd T., Yates E. New Applications of Heparin and Other Glycosaminoglycans //Molecules (Basel, Switzerland). – 2017. – T. 22. – №. 5. – C. E749-E749.
4. Litov, L., Petkov, P., Rangelov, M., Ilieva, N., Lilkova, E., Todorova, N., ... & Nacheva, G. Molecular mechanism of the anti-inflammatory action of heparin //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – T. 22. – №. 19. – C. 10730-10730.
5. Negri, E. M., Piloto, B. M., Morinaga, L. K., Jardim, C. V. P., Lamy, S. A. E. D., Ferreira, M. A., ... & Deheinzelin, D. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients—a case series //Frontiers in physiology. – 2020. – T. 11. – C. 573044.
6. Page C. Heparin and related drugs: beyond anticoagulant activity //ISRN Pharmacology. – 2013. – T. 2013. – C. 910743-910743.
7. Soeparwata, R., Hartman, A. R., Freichmann, U., Stefano, G. B., Scheld, H. H., & Bilfinger, T. V. Aprotinin® diminishes inflammatory processes //International journal of cardiology. – 1996. – T. 53. – C. S55-S63.
8. Tassani, P., Augustin, N., Barankay, A., Braun, S. L., Zaccaria, F., & Richter, J. A. High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2000. – T. 14. – №. 6. – C. 682-686.
9. Taylor K. M. Antiinflammatory effects of aprotinin //Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2004. – T. 6. – C. 39-46.
10. Veraldi, N., Hughes, A. J., Rudd, T. R., Thomas, H. B., Edwards, S. W., Hadfield, L., ... & Yates, E. A. Heparin derivatives for the targeting of multiple activities in the inflammatory response //Carbohydrate polymers. – 2015. – T. 117. – C. 400-407.
11. Yan, Y., Ji, Y., Su, N., Mei, X., Wang, Y., Du, S., ... & Xing, X. H. Non-anticoagulant effects of low molecular weight heparins in inflammatory disorders: A review //Carbohydrate polymers. – 2017. – T. 160. – C. 71-81.

SUMMARY**THE EFFECT OF HEPARIN AND CLEXANE IN COMBINATION WITH CONTRYKAL ON THE BALANCE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN WOMEN IN EARLY PREGNANCY WITHOUT GENITAL INFECTIONS**

**Muxitdinova Kamola Oybekovna²,
Aleynik Vladimir Alekseevich^{1,2},
Najmutdinova Dilbar
Kamaritdinovna³,
Babich Svetlana Mihaylovna²**

¹*Andijan Branch of the Institute of Immunology and Human Genomics Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan,*

²*Andijan State Medical Institute,*

³*Tashkent State Medical University*
kamosha.muhitdinova@mail.ru

Keywords: recurrent pregnancy loss, preconception care, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, Contrykal, aprotinin, TNF- α , IL-1 β , IL-10, cytokines.

Combined preconception therapy with unfractionated heparin and Contrykal provides the most effective correction of cytokine imbalance in women with recurrent pregnancy loss in the absence of genital infections. This therapeutic approach contributes to suppression of the inflammatory response and preservation of anti-inflammatory immune regulation during early pregnancy.

REZUME**GEPARIN VA KLEKSANNING KONTRIKAL BILAN BIRGALIKDA QO'LLANILISHINING GENITAL INFEKSIYALARSIZ HOMILADORLIKNING ERTA MUDDATLARIDA AYOLLARDA PRO- VA YALLIG'LANISHGA QARSHI INTERLEYKINLAR MUVOZANATIGA TA'SIRI**

**Muxitdinova Kamola Oybekovna²,
Aleynik Vladimir Alekseevich^{1,2},
Najmutdinova Dilbar
Kamaritdinovna³,
Babich Svetlana Mihaylovna²**

¹*O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi*

Inson immunologiyasi va genomikasi instituti Andijon filiali,

²*Andijon davlat tibbiyot instituti,*

³*Toshkent davlat tibbiyot universiteti*
kamosha.muhitdinova@mail.ru

Kalit so'zlar: homila tushishi, pregravidar tayyorgarlik, fraksiyalanmagan geparin, past molekulyar og'irlikdagi geparin, kontrikal, aprotinin, O'NO- α , IL-1 β , IL-10, sitokinlar.

Fraksiyalanmagan geparin va kontrikalni birgalikda pregravidar qo'llash genital infeksiyalari bo'lmagan, homila tushishi kuzatilgan ayollarda sitokinlar nomutanosibligini eng samarali tarzda korreksiya qiladi. Mazkur davolash sxemasi erta homiladorlik davrida yallig'lanish javobini susaytirish va yallig'lanishga qarshi immun boshqaruvni saqlab qolishga yordam beradi.

УДК: 616.12-005.4-:037-08

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-250A ГЕНА LIPC НА РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Набиева Дилдора Абдумаликовна² - [ORCID](#),
Хамидов Диёрбек Абдуллаевич¹ - [ORCID](#),
Мусахайхов Умиджон Хусанбаевич¹ - [ORCID](#),
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич³ - [ORCID](#)

¹ Андижанский государственный медицинский институт,

² Ташкентская медицинская академия,

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр гематологии

saboboev@mail.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиморфизм G-250A; ген LIPC; печёночная липаза; липидный обмен; липопротеины; атеросклероз; молекулярно-генетические маркеры; генетическая предрасположенность; сердечно-сосудистые заболевания.

Введение / Актуальность исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее значимых медико-социальных проблем современности. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ИБС по-прежнему широко распространена и характеризуется высоким риском развития осложнений. Патогенез заболевания имеет многофакторный характер и определяется сочетанным влиянием нарушений липидного обмена, атеросклеротического поражения коронарных артерий и генетических факторов [1,4].

Одним из ключевых механизмов развития атеросклероза является нарушение обмена липопротеинов. В этом процессе важную роль играет печёночная липаза, участвующая в

метаболизме липидов и различных фракций липопротеинов. Активность данного фермента регулируется геном LIPC, генетические варианты которого могут влиять на особенности липидного обмена и формирование сердечно-сосудистого риска [2,7].

Полиморфизм G-250A гена LIPC расположен в регуляторной области гена и способен изменять уровень его экспрессии, что может отражаться на активности печёночной липазы и показателях липидного профиля. Вследствие этого данный полиморфизм рассматривается как потенциальный генетический фактор, способный участвовать в формировании предрасположенности к атеросклерозу и ИБС [5,8]

Изучение взаимосвязи полиморфизма G-250A гена LIPC с развитием

ИБС представляет особый интерес, поскольку генетические особенности липидного обмена могут определять индивидуальную восприимчивость к атеросклеротическому поражению коронарных артерий. Выявление таких генетических маркеров может расширить представления о механизмах развития заболевания и способствовать совершенствованию подходов к раннему прогнозированию сердечно-сосудистого риска и персонализированной профилактике ИБС [6].

Материал и методы исследования. В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые в зависимости от клинического варианта заболевания были разделены на две группы. Первую группу составили 103 пациента с нестабильной стенокардией, включая прогрессирующую стенокардию. Во вторую группу вошли 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса.

Всем пациентам проводили комплексное клиничко-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки состояния коронарного русла и определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий выполняли коронарную ангиографию. По результатам исследования оценивали наличие и степень стенозирования коронарных артерий.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей риска развития ишемической болезни сердца проводили генотипирование полиморфизма **Gln192Arg (A>G) гена PON1**, кодирующего фермент параоксоназу-1, участвующий в антиоксидантной защите и метаболизме окисленных липидов.

Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей.

В зависимости от выявленного генотипа определяли частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма. Проводили сравнительный анализ распределения генетических вариантов между группами пациентов с нестабильным и стабильным течением ИБС, а также оценивали взаимосвязь полиморфизма **Gln192Arg (A>G) гена PON1** с клиническим вариантом заболевания и степенью стенозирования коронарных артерий.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Для оценки ассоциации генетических вариантов с клиническим течением ИБС рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты изучения значения полиморфизма G-250A гена LIPC, участвующего в метаболизме липопротеинов высокой и низкой плотности, в развитии ишемической болезни сердца. Установлено, что мажорный аллель G преобладал в обеих исследуемых группах. Его частота составила 73,3% среди пациентов основной группы и 82,4% среди участников группы сравнения. Как видно из представленных данных, данный аллель встречался достоверно чаще среди условно здоровых лиц по сравнению с пациентами с ИБС, что позволяет рассматривать его как потенциальный протективный фактор в отношении развития заболевания ($\chi^2=6,3$;

$p=0,01$; $OR=0,6$; 95% CI: 0,39–0,89) (таблица 1).

В противоположность этому, минорный аллель А, потенциально связанный с неблагоприятным влиянием на развитие заболевания, встречался среди 210 пациентов с ИБС с частотой 26,7%, что было статистически значительно выше по сравнению с группой сравнения, где его частота составила 17,6%. Согласно показателю отношения шан-

сов, у носителей данного аллеля риск развития ИБС был достоверно в 1,7 раза выше по сравнению с условно здоровыми лицами ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$; $OR=1,7$; 95% CI: 1,13–2,57) (таблица 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что минорный аллель А полиморфизма G-250A гена LIPC может рассматриваться как потенциальный неблагоприятный наследственный фактор, ассоциированный с развитием ИБС.

Таблица-1

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-250A гена LIPC в основной группе и группе сравнения.

Аллели и генотипы	Количество протестированных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Основная группа		Группа сравнения					
	n	%	n	%				
G	308	73,3	173	82,4	6,3	0,01	0,6	0,39 - 0,89
A	112	26,7	37	17,6	6,3	0,01	1,7	1,13 - 2,57
G/G	117	55,7	71	67,6	4,1	0,01	0,6	0,37 - 0,98
G/A	74	35,2	31	29,5	1,0	0,58	1,3	0,78 - 2,15
A/A	19	9,0	3	2,9	4,1	0,01	3,4	1,04 - 10,96

При анализе частоты генотипов было установлено, что благоприятный генотип G/G, как и аллель G, встречался достоверно чаще среди участников референсной группы по сравнению с пациентами основной группы и, вероятно, обладал протективным значением в отношении развития заболевания. Его частота составила 67,6% в референсной группе против 55,7% среди пациентов с ИБС ($\chi^2=4,1$; $p=0,01$; $OR=0,6$; 95% CI: 0,37–0,98) (таблица 1).

При анализе распределения гетеро-

зиготного генотипа G/A выраженных различий между группами выявлено не было. Вместе с тем результаты статистического анализа указывали на наличие тенденции к повышению риска развития ИБС у носителей гетерозиготного генотипа G/A ($\chi^2=1,0$; $p=0,58$; $OR=1,3$; 95% CI: 0,78–2,15) (таблица 1).

Наиболее значимые результаты были получены при анализе гомозиготного генотипа A/A, рассматриваемого как неблагоприятный генетический вариант. Частота данного ге-

нотипа среди пациентов с ИБС была более чем в 3 раза выше по сравнению с участниками референсной группы. Результаты статистического анализа показали, что у носителей данного неблагоприятного генотипа риск раз-

вития ИБС мог быть повышен в 3,4 раза. Частота генотипа А/А составила 9,0% среди пациентов с ИБС против 2,9% в референсной группе ($\chi^2=4,10$; $p=0,01$; $OR=3,4$; 95% CI: 1,04–10,96) (рисунок 1).

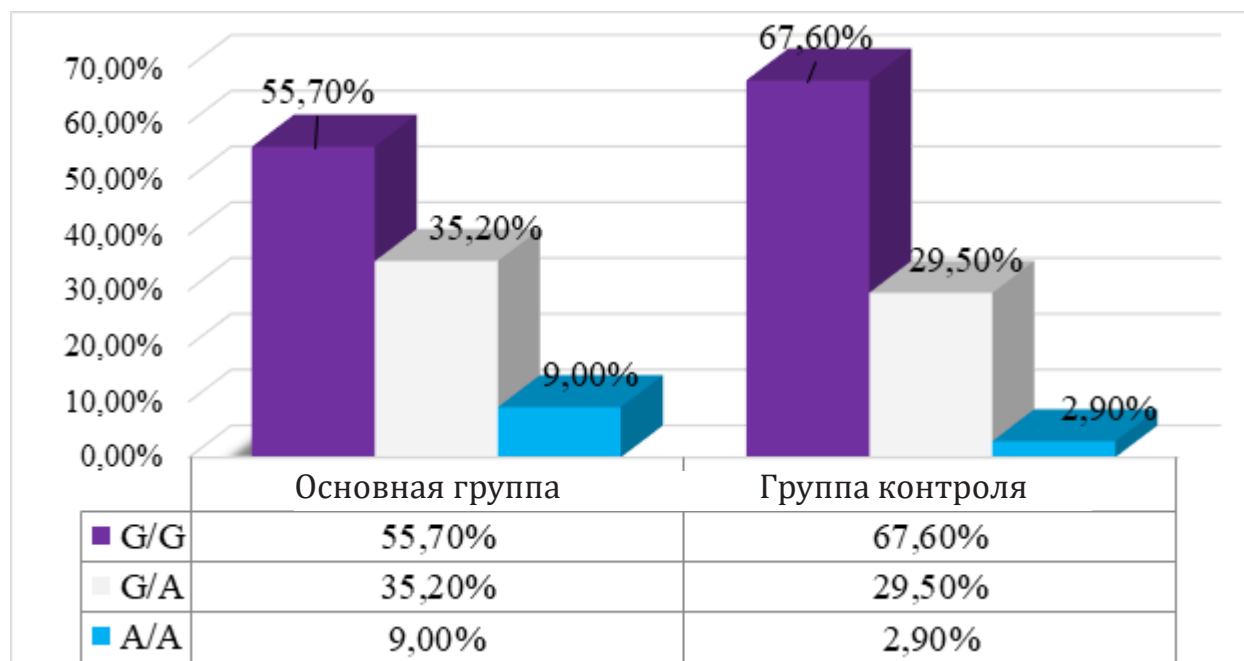


Рисунок 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G-250A гена LIPC в основной группе и группе сравнения.

Выводы/заклучение. Проведённое исследование показало, что полиморфизм **G-250A гена LIPC** ассоциирован с риском развития ишемической болезни сердца. Установлено, что **G-аллель** и гомозиготный генотип **G/G** достоверно чаще встречались среди условно здоровых лиц и могут рассматриваться как потенциальные протективные факторы в отношении развития ИБС. Напротив, **A-аллель** и гомозиготный генотип **A/A** чаще выявлялись у пациентов с ИБС и были связаны с повышенным риском развития заболевания. Носительство генотипа **A/A** ассоциировалось с увеличением риска развития ИБС в 3,4 раза ($OR=3,4$; 95%

CI: 1,04–10,96). Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной значимости полиморфизма **G-250A гена LIPC** в качестве молекулярно-генетического маркера предрасположенности к ИБС и могут способствовать совершенствованию раннего прогнозирования риска заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Andrade F.M., Silveira F.R., Arsand M., et al. Association between -250G/A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDL-C levels in a Southern Brazilian population // Clinical Genetics. –

2004. – Vol. 65, No. 5. – P. 390–395. – DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.00243.x.

2. Lindi V., Schwab U., Louheranta A., et al. The G-250A polymorphism in the hepatic lipase gene promoter is associated with changes in hepatic lipase activity and LDL cholesterol: The KANWU Study // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2008. – Vol. 18, No. 2. – P. 88–95. – DOI: 10.1016/j.numecd.2006.09.008.

3. Mohammadzadeh G., Ghaffari M.-A., Bazyar M., Kheirollah A. Association between two common polymorphisms (single nucleotide polymorphism -250G/A and -514C/T) of the hepatic lipase gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients // *Advanced Biomedical Research*. – 2016. – Vol. 5. – Article 27. – DOI: 10.4103/2277-9175.176366.

4. Ou L., Yao L., Guo Y., Fan S. Association of the G-250A promoter polymorphism in the hepatic lipase gene with the risk of type 2 diabetes mellitus // *Annales d'Endocrinologie*. – 2013. – Vol. 74, No. 1. – P. 45–48. – DOI: 10.1016/j.ando.2012.11.009.

5. Todorova B., Kubaszek A., Pihlajamäki J., et al. The G-250A promoter polymorphism of the hepatic lipase gene predicts the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes mellitus: the Finnish Diabetes Prevention Study // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, No. 5. – P. 2019–2023. – DOI: 10.1210/jc.2003-031325.

6. Verma P., Verma D.K., Sethi R., et al. The rs2070895 (-250G/A) Single Nucleotide Polymorphism in Hepatic Lipase (HL) Gene and the Risk of Coronary Artery Disease in North Indian Population: A Case-Control Study // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10, No. 8. – P. GC01–GC06. – DOI: 10.7860/JCDR/2016/20496.8378.

7. Wang H.-R., Jiang M., Qiu J.-P. Quantitative assessment of the effect of hepatic lipase gene polymorphism on the risk of coronary heart disease // *Archives of Medical Research*. – 2010. – Vol. 41, No. 5. – P. 383–390. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2010.08.004.

8. Камилов Х.М., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М., Абдуллаев Ш.Р. Некоторые результаты исследования полиморфизма генов VEGFA, T330G гена IL2 и их связь с клиническими формами и проявлениями офтальморозацеа // *Advanced ophthalmology Volume 1/Issue 1/2023 Передовая офтальмология. Том 1 • выпуск 1, 2023, С. 104-108. DOI: org/10.57231/j.ao.2023.1.1.024.*

9. Zacharova J., Todorova B.R., Chiasson J.-L., Laakso M.; STOP-NIDDM Study Group. The G-250A substitution in the promoter region of the hepatic lipase gene is associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial // *Journal of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 257, No. 2. – P. 185–193. – DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01435.x.

SUMMARY

**THE EFFECT OF THE G-250A
POLYMORPHISM OF THE
LIPC GENE ON THE RISK OF
DEVELOPING ISCHEMIC HEART
DISEASE**

**Nabieva Dildora Abdumalikovna²,
Khamidov Diyorbek Abdullaevich¹,
Musashaykhov Umidjon
Khusanbaevich¹,
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich³**

¹ Andijan State Medical Institute,

² Tashkent Medical Academy,

³ Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center of Hematology

saboboev@mail.ru

Keywords: *ischemic heart disease; G-250A polymorphism; LIPC gene; hepatic lipase; lipid metabolism; lipoproteins; atherosclerosis; molecular genetic markers; genetic predisposition; cardiovascular diseases.*

The study demonstrated that the G-250A polymorphism of the LIPC gene is associated with the risk of ischemic heart disease. The G allele and the homozygous G/G genotype were found significantly more frequently among apparently healthy individuals and may be considered potential protective factors against the development of ischemic heart disease. In contrast, the A allele and the homozygous A/A genotype were more frequently detected in patients with ischemic heart disease and were associated with an increased risk of disease development.

REZUME

**LIPC GENI G-250A
POLIMORFIZMINING YURAK
ISHEMIK KASALLIGI RIVOJLANISH
XAVFIGA TA'SIRI**

**Nabieva Dildora Abdumalikovna²,
Xamidov Diyorbek Abdullaevich¹,
Musashayxov Umidjon
Xusanbaevich¹, Boboev Kodirjon
Tuxtabaevich³**

¹ Andijon davlat tibbiyot institute,

² Toshkent tibbiyot akademiyasi,

³ Respublika ixtisoslashtirilgan
gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi

saboboev@mail.ru

Kalit so'zlar: *yurak ishemik kasalligi; G-250A polimorfizmi; LIPC geni; jigar lipazasi; lipid almashinuvi; lipoproteinlar; ateroskleroz; molekulyar-genetik markerlar; genetik moyillik; yurak-qon tomir kasalliklari.*

O'tkazilgan tadqiqot LIPC genining G-250A polimorfizmi yurak ishemik kasalligi rivojlanish xavfi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. G alleli va gomozigot G/G genotipi shartli sog'lom shaxslar orasida statistik jihatdan ishonchli ravishda ko'proq uchrashi aniqlandi va ular yurak ishemik kasalligi rivojlanishiga nisbatan potensial himoya omillari sifatida qaralishi mumkin. Aksincha, A alleli va gomozigot A/A genotipi yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda ko'proq uchrab, kasallik rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liq bo'lgan.

УДК: 616.379-008.64:577.1

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

(Литературный обзор)

Олимова Лобар Ганижон кизи - [ORCID](#),
Зарипов Бакридин - [ORCID](#),
Ахмедова Гулсара Баходир кизи - [ORCID](#)

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
olimovalobar960@gmail.com

Ключевые слова: сахарный диабет, экспериментальные модели, аллоксан, стрептозотоцин, биохимические показатели, оксидативный стресс.

В обзоре систематизированы современные подходы к моделированию сахарного диабета 1 и 2 типов на лабораторных животных и проведен сравнительный анализ их биохимических профилей. Рассмотрены механизмы индукции метаболических нарушений с помощью аллоксана и стрептозотоцина, а также генетические модели. Описаны ключевые сдвиги в гликемическом статусе, липидном спектре и маркерах оксидативного стресса. На основе анализа 29 контролируемых публикаций (включая данные 2024–2026 гг.) показана трансляционная ценность каждой модели для оценки эффективности новых антидиабетических средств.

Введение. Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических нарушений, вызванных хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина или потери чувствительности к нему клеток и тканей [24]. Сахарный диабет, особенно 2 типа, является акту-

альным заболеванием на все времена. Малоподвижный образ жизни, неправильное питание, переедание, ожирение [3] и другие причины являются ключевыми факторами роста числа диабетиков. Около 90% людей, страдающих диабетом, имеют избыточный вес [20]. По данным Всемирной федерации диабета (ВФД), к 2050 году заболеваемость во всем мире достигнет 852,5 миллиона человек [9]. Хроническая гипергликемия вызывает системные нарушения обмена веществ, которые приводят как к макрососудистому атеросклерозу, так и к повреждению микрососудов сердца, головного мозга, почек и периферического кровообращения. Этот комплекс патологий в совокупности называется «диабетическим панваскулярным заболеванием (ДПА)», что отражает общие молекулярные механизмы и взаимозависимые факторы риска сосудистых осложнений [23]. Недавние исследования выявили динамическое взаимодействие системных и тканеспецифических фак-

торов риска и защитных факторов в развитии диабетических осложнений [22]. Поскольку диабет представляет серьезную угрозу для здоровья человека и является серьезным бременем для экономики общества, исследования по его профилактике и лечению в настоящее время являются одной из наиболее востребованных областей. Экспериментальный сахарный диабет используется на животных для изучения патогенеза этого заболевания [6]. Несмотря на существование ряда исследований в пробирке и в кремнии, которые были усовершенствованы за последние десятилетия, модели на животных по-прежнему являются наиболее эффективным способом изучения сложной этиологии и межсистемных взаимодействий, характерных для диабета [14]. Многие исследования диабета проводятся на грызунах, в то время как некоторые исследования проводятся на более крупных животных.

Целью данного обзора является систематизация современных экспериментальных моделей сахарного диабета 1 и 2 типа и анализ их биохимических характеристик.

Материалы и методы. Научная литература по экспериментальным моделям диабета и их биохимическим параметрам была собрана с использованием электронных баз данных PubMed / Medline, NCBI, Scopus, Springer Link, Google Scholar, Research Gate и eLIBRARY.ru. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «сахарный диабет», «экспериментальная модель», «аллоксан», «стрептозотоцин», «биохимические параметры», «окислительный стресс».

Аллоксан индуцированный диабет. Фундаментальным инструментом

моделирования СД 1-го типа в экспериментальной практике считается аллоксан. За счет выраженного структурного сходства с глюкозой данное соединение обладает высокой селективностью к бета-клеткам островков Лангерганса, запуская в них цепную реакцию летальных молекулярных повреждений [1, 25]. Аллоксан повреждает до некроза эндокринных клеток поджелудочной железы. Гибель и повреждение бета-клеток приводит к абсолютной инсулиновой недостаточности. Данный дефицит дестабилизирует ключевые звенья нейрогуморальной регуляции, приводя к системному расстройству углеводного, липидного и протеинового обмена. На организменном уровне метаболический дисбаланс и сопутствующая эндогенная интоксикация инициируют развитие полиорганной патологии с преимущественной деструкцией гепаторенальной системы, что детерминирует высокую летальность лабораторных животных в ходе эксперимента [26].

Варьирование дозы, кратности введения препарата, наряду с учетом возрастных и линейных особенностей животных, позволяют гибко стимулировать как ранние признаки, так и следующие этапы диабетического процесса. Наиболее очевидным фенотипическим маркером, данной модели, выступает частое мочеиспускание и значительное снижение массы тела подопытных особей [17].

Липидный профиль. Холестерин колеблется в зависимости от уровня проявления диабета. Он в индуцировании диабета в дозе 150 мг/кг близка к норме, а при дозах 200 и 300 мг/кг превышает нормы. ЛПНП и ЛПВП имеют разнонаправленные изменения. Уро-

вень фракций холестерина в составе ЛПНП и ЛПВП зависит от дозы вводимого аллоксана. ЛПНП и триглицериды превышают нормы, а ЛПВП наоборот, снижаются от уровня нормы [26, 27, 29].

Нарушения углеводного обмена являются одним из основных проявлений диабета. В результате избирательного повреждения бета-клеток поджелудочной железы развивается тяжелая инсулиновая недостаточность, сопровождающаяся стойкой гипергликемией, повышением уровня гликемического гемоглобина и снижением концентрации инсулина в крови [7, 19]. Эти изменения отражают нарушение утилизации глюкозы периферическими тканями и активацию компенсаторных механизмов для поддержания энергетического обмена. Следует отметить, что аллоксановая модель характеризуется определенной вариабельностью течения: у некоторых животных наблюдается феномен спонтанной метаболической регрессии, которая проявляется частичным или полным восстановлением функции островкового аппарата и нормализацией углеводного обмена без коррекции [10]. Это явление необходимо учитывать при интерпретации результатов экспериментальных исследований и при оценке эффективности противодиабетических препаратов.

Белковый обмен. При аллоксановом диабете активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови повышается, а концентрация билирубина увеличивается относительно нормального уровня контроля. Развитие экспериментального диабета сопровождается значительным снижением общего белка и альбумина. Кроме того, у животных с

диабетом наблюдается значительное повышение концентрации креатинина, азота мочевины в крови и мочевой кислоты, что может указывать на дисфункцию почек [5]. Эти изменения связаны с развитием дефицита инсулина, повышенным протеолизом и подавлением функции печени, синтезирующей белок. Кроме того, гипергликемия и окислительный стресс способствуют повреждению гепатоцитов и нефронов, что отражается на повышенной активности ферментов печени и накоплении в крови азотистых метаболитов.

Прооксидантный статус отражает баланс между процессами образования активных форм кислорода и функционированием антиоксидантной системы организма. Основными компонентами являются прооксидантные маркеры (малоновый диальдегид (МДА), продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активные формы кислорода) и антиоксидантные показатели (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза, пониженный уровень глутатиона и общая антиоксидантная активность). Нарушение этого баланса приводит к развитию окислительного стресса, который играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета и его осложнений [8, 21]. При аллоксановом диабете развитие окислительного стресса сопровождается повышенным перекисным окислением липидов и снижением эффективности антиоксидантной защиты тканей. Было обнаружено, что уровни МДА в сыворотке крови, печени, поджелудочной железе и почках повышены у животных с аллоксан-индуцированным диабетом, что свидетельствует об активации свободнорадикальных процессов и повреждении клеточных мембран [4, 28].

Дексаметазон индуцированный диабет. В отличие от аллоксанового диабета, при котором гипергликемия развивается вследствие разрушения бета-клеток поджелудочной железы и абсолютной недостаточности инсулина, диабет, индуцированный дексаметазоном, характеризуется преимущественным формированием периферической инсулинорезистентности (снижение чувствительности мышечных и жировых тканей).

Под влиянием глюкокортикоидов усиливаются процессы глюконеогенеза (процесс синтеза глюкозы из неуглеводных соединений (аминокислот, молочной кислоты, глицерина)) в печени, снижается чувствительность мышечной и жировой ткани к инсулину, нарушается переработка глюкозы клетками. Кроме того, эта модель характеризуется выраженными нарушениями липидного обмена, проявляющимися повышенным уровнем триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП, что близко к метаболическим изменениям, наблюдаемым при диабете 2 типа [18].

Исследование Nagendranayak et al. (2021) и др. показало, что кратковременное введение дексаметазона лабораторным животным может вызвать пик инсулинорезистентности всего за 6 дней, но этот эффект является чрезвычайно острым и временным. В работе Sano et al. (2022) экспериментально доказано, что стандартные протоколы инъекций дексаметазона не обеспечивают стабильного течения патологии из-за быстрого выведения препарата и высокой регенеративной способности тканей грызунов.

Стрептозотоцин индуцированный диабет. Сахарный диабет, вызванный стрептозотоцином (СТЗ), спрово-

ждается серьезными нарушениями основных обменных процессов. На фоне поражения бета-клеток поджелудочной железы и развития дефицита инсулина у подопытных животных наблюдается стойкая гипергликемия, повышение гликемического гемоглобина и снижение концентрации инсулина в крови, как в аллоксановой модели. Нарушения липидного обмена проявляются повышением общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижением ЛПВП. Одновременно развиваются изменения в белковом обмене, характеризующиеся снижением концентрации общего белка и альбумина, повышенной активностью АЛТ и АСТ, повышенным уровнем креатинина и мочевины, что указывает на вовлечение в патологический процесс печени и почек. Важной составляющей патогенеза СТЗ диабета является окислительный стресс, сопровождающийся накоплением продуктов перекисного окисления липидов, в частности МДА, и снижением активности важных антиоксидантных ферментов - СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. Сочетание этих изменений делает модель стрептозотоцина одной из наиболее информативных для изучения метаболических нарушений и осложнений СД [2, 12, 13].

Генетические модели сахарного диабета. Генетические модели диабета часто используются для изучения механизмов развития хронической гипергликемии, инсулинорезистентности и диабетических осложнений. Наиболее известными являются мыши db / db и крысы с сахарным диабетом (ZDF), у которых заболевание развивается из-за наследственных нарушений регуляции энергетического обмена и чувствительности тканей к инсулину.

Эти модели характеризуются стойкой гипергликемией, гиперинсулинемией на ранних стадиях заболевания с последующим снижением секреторной активности бета-клеток и выраженными нарушениями липидного обмена, которые проявляются повышением общего холестерина, уровней триглицеридов и липопротеинов [15, 16]. Наряду с этим происходят изменения в белковом обмене, повышение активности печеночных ферментов и ухудшение функционального состояния почек [16].

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе заболевания, сопровождающегося повышенным перекисным окислением липидов, накоплением МДА и снижением активности антиоксидантно-защитных ферментов, включая СОД и каталазу [11]. Из-за близости метаболических нарушений к диабету 2 типа генетические модели считаются ценным инструментом для изучения патогенеза этого заболевания и оценки новых терапевтических подходов.

Таблица 1.

Сравнение экспериментальных моделей сахарного диабета и их биохимических профилей

Показатели	Аллоксановая модель	Дексаметазоновая модель	СТЗ	Генетические модели (db/db, ZDF)
Механизм	Деструкция β -клеток; абсолютная инсулиновая недостаточность	Периферическая ИР; глюконеогенез $\uparrow$; чувствительность тканей $\downarrow$	β -повреждение клеток; инсулиновая недостаточность.	Наследственная ИР; нарушение регуляции энергетического обмена.
Углеводный обмен				
Гликемия	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$
НbA1c	$\uparrow$	Н/О (экспоз. < 2 мес.)	$\uparrow$	данные переменны
Уровень инсулина	$\downarrow\downarrow$	Норма / $\uparrow$	$\downarrow\downarrow$	первоначально $\uparrow\uparrow$, впоследствии $\downarrow$
Авторегрессия	Наблюдается *	Обратимо при отмене	Редко	Отсутствует
Липидный профиль				
Общий холестерин	$\uparrow\uparrow$ (200–300 мг/кг) Норма (150 мг/кг)	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow\uparrow$

	Показатели	Аллоксановая модель	Дексаметазоновая модель	СТЗ	Генетические модели (db/db, ZDF)
	Триглицериды	↑	↑↑	↑	↑↑
	ЛПНП	↑	↑↑	↑	↑↑
	ЛПВП	↓	Противореч. данные	↓	Зависит от возраста
Белковый обмен	Общий белок / Альбумин	↓	Без динам. / Норма	↓	↓
	АЛТ / АСТ	↑	↑ (индукция ферм.)	↑	↑
	Билирубин	↑	Норма	Норма	Норма
	Креатинин / Мочевина	↑↑	↑ (катаболизм белка)	↑	↑
Оксидативный стресс	МДА	↑↑	Вариабельно	↑↑	↑↑
	СОД / Каталаза / ГПО	↓↓ (истощение АОЗ)	Без существ. измен.	↓↓	↓↓
	ПОЛ	↑↑	Вариабельно	↑↑	↑↑
Другие	Масса тела	↓	Без динам. / Стабильна	↓ (кахексия)	↑↑ (ожирение)

Примечание: ↑↑ – значительно повышено; ↓↓ – значительно понижено; ↑ – повышено; ↓ – понижено;

* – У некоторых животных наблюдается спонтанная метаболическая регрессия (авторегрессия).

МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза; ГПО – глутатионпероксидаза; ИР – инсулинорезистентность; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Системный анализ показывает, что ни одна из существующих экспериментальных моделей СД не является универсальной, и их биохимические профили имеют патогенетические

различия. Индукция аллоксаном или СТЗ воспроизводит абсолютную недостаточность инсулина, сопровождающуюся истощением антиоксидантной защиты, катаболизмом белка и есте-

ственным снижением массы тела животного, тогда как в дексаметазоно-вой модели важно учитывать фактор спонтанной регрессии метаболизма. Гормон дексаметазон и генетические модели служат основой инсулинорезистентности. Однако, если эти изменения обратимы при приеме дексаметазона, а трансаминазные сдвиги являются ферментативной индукцией глюконеогенеза. Генетические модели отличаются тяжелым системным ожирением и хроническим метаболическим нарушением. Интеграция данных в единую матрицу также показала, что оценка долгосрочных маркеров, таких как гликированный гемоглобин, биологически неуместна в краткосрочных экспериментах, поскольку продолжительность исследования в них меньше, чем продолжительность жизни эритроцитов грызунов. Поэтому выбор модели должен быть строго продиктован конкретными целями исследования - от скрининга на прямые сахароснижающие препараты до долгосрочного обследования сосудистых осложнений диабета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ajmal N., Bogart M. C., Khan P. [et al.] Emerging Anti-Diabetic Drugs for Beta-Cell Protection in Type 1 Diabetes. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 11, art. 1472.
2. Akbarzadeh A., Norouzzian D., Mehrabi M. R. [et al.] Induction of diabetes by streptozotocin in rats and evaluation of oxidative stress parameters. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2007, vol. 22, no. 2, pp. 60–64.
3. Al-Goblan A. S., Al-Alfi M. A., Khan M. Z. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2014, vol. 7, pp. 587–591.
4. Anti-hyperglycemic and antioxidant effect of fucoidan extract from *Lessonia trabeculata* in alloxan-induced diabetes rats. *Journal of Applied Phycology*, 2022, vol. 34, pp. 3247–3261.
5. Aslam B., Hussain A., Sindhu Z. U. D. [et al.] Polyphenols-rich polyherbal mixture attenuates hepatorenal impairment, dyslipidaemia, oxidative stress and inflammation in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Applied Animal Research*, 2023, vol. 51, no. 1, pp. 515–523.
6. Athmuri D. N., Shiekh P. A. Experimental diabetic animal models to study diabetes and diabetic complications. *MethodsX*, 2023, vol. 11, art. 102474.
7. Bukhari H. A., Afzal M., Al-Abbasi F. A. [et al.] In vivo and computational investigation of butin against alloxan-induced diabetes via biochemical, histopathological, and molecular interactions. *Scientific Reports*, 2024, vol. 14, art. 20633.
8. Darenskaya M. A., Kolesnikova L. I., Kolesnikov S. I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, vol. 171, no. 2, pp. 179–189.
9. Duncan B. B. [et al.] IDF Diabetes Atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2025, vol. 41, no. 1, pp. 7–9.
10. Fajarwati S., Mansur S. S. S., Ahmad S. A. A. S. [et al.] Self-recovery in diabetic Sprague Dawley rats induced by intraperitoneal alloxan and streptozotocin. *Heliyon*, 2023, vol. 9, iss. 5, art. e15533.
11. Febbraio M. A. Role of oxidative stress in type 2 diabetes associated with obesity and insulin resistance. *Free Radical Biology and Medicine*, 2023, vol. 188,

pp. 130–145.

12. Furman B. L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current Protocols*, 2021, vol. 1, no. 4, art. e78.

13. Goyal S. N., Reddy N. M., Patil K. R. [et al.] Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes – a clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chemico-Biological Interactions*, 2016, vol. 244, pp. 49–63.

14. Graham M. L., Schuurman H. J. Validity of animal models of type 1 diabetes, and strategies to enhance their utility in translational research. *European Journal of Pharmacology*, 2015, vol. 759, pp. 221–230.

15. King A. J. F. The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 2012, vol. 166, no. 3, pp. 877–894.

16. Kleinert M., Clemmensen C., Hofmann S. M. [et al.] Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 2018, vol. 14, pp. 140–162.

17. Kueh M. T. W., Chew N. W. S., Al-Ozairi E. [et al.] the emergence of obesity in type 1 diabetes. *International Journal of Obesity*, 2024, vol. 48, pp. 289–301.

18. Li J.-X., Cummins C. L. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022, vol. 18, no. 9, pp. 540–557.

19. Moharram B. A., Alburyhi M. M., Al-Maqtari T., Faisal A. Evaluating the antidiabetic activity of *Aloe niebuhriana* latex in alloxan-induced diabetic rats and the development of a novel effervescent granule-based delivery system. *The Scientific World Journal*, 2025, vol. 2025, art. 5648662.

20. Mugharbel K. M., Al-Mansouri M.

A. Prevalence of obesity among type 2 diabetic patients in Al-khobar primary health care centers. *Journal of Family and Community Medicine*, 2003, vol. 10, no. 2, pp. 49–53.

21. Tonin G., Vilela T. C., de Souza J. A. [et al.] Genetic and Transcriptomic Background of Oxidative Stress and Antioxidative Therapies in Late Complications of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Antioxidants*, 2024, vol. 13, no. 4, art. 410.

22. Yu M. G. [et al.] Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes. *Endocrine Reviews*, 2024, vol. 45, pp. 227–252.

23. Zhang X., Zhang J., Ren Y. [et al.] Unveiling the pathogenesis and therapeutic approaches for diabetic nephropathy: insights from panvascular diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, vol. 15, art. 1368481.

24. Zhao L., Yuan J., Yang Q. [et al.] Diabetes and its complications: molecular mechanisms, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2026, vol. 11, art. 22.

25. Ачиллов Р. Х., Кучкарова Л. С. Некоторые показатели крови при аллоксановом диабете у крыс. *Научное обозрение. Биологические науки*, 2025, № 3, с. 27–32.

26. Чуян Е. Н., Ливенцов С. Ю., Дворецкая Н. И. Метаболические нарушения у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия*, 2025, т. 11 (77), № 2, с. 281–302.

27. Чуян Е. Н., Ливенцов С. Ю., Дворецкая Н. И. Особенности изменения биохимических показателей крови крыс в условиях разных экспериментальных моделей аллоксан-индуци-

рованного диабета. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия, 2025, т. 11 (77), № 3, с. 115–130.

28. Шилали С., Ральченко И. В. Антиоксидантные свойства метформина и инсулина на модели диабета, вызванного аллоксаном, у лабораторных животных. Национальный вестник меди-

цинских ассоциаций, 2025, т. 2, № 2, с. 63–65.

29. Якубов Ф. Р. Совершенствование экспериментальной модели развития сахарного диабета у лабораторных животных. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия, 2025, т. 11 (77), № 1, с. 226–249.

SUMMARY

EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS AND THEIR BIOCHEMICAL PROFILES

(A Literature Review)

**Olimova Lobar Ganijon kizi,
Bakridin Zaripov,
Akhmedova Gulsara Bakhodir kizi**

*National University of Uzbekistan named
after Mirzo Ulugbek*

olimovalobar960@gmail.com

Keywords: *diabetes mellitus, experimental models, alloxan, streptozotocin, biochemical parameters, oxidative stress.*

This review systematizes contemporary approaches to modeling type 1 and type 2 diabetes mellitus in laboratory animals and provides a comparative analysis of their biochemical profiles. It explores the mechanisms underlying metabolic disruptions induced by alloxan and streptozotocin, as well as genetic models. The paper highlights key shifts in glycemic status, lipid profiles, and oxidative stress markers. Based on an analysis of 29 controlled studies (including recent data from 2024–2026), we demonstrate the translational value of each model for evaluating the efficacy of novel antidiabetic agents.

REZUME

QANDLI DIABETNING EKSPERIMENTAL MODELLARI VA ULARNING BIOKIMYOVIY KO'RSATKICHLARI

(Adabiyotlar sharhi)

**Olimova Lobar G'anishon qizi,
Zaripov Bakridin,
Axmedova Gulsara Baxodir qizi**

*Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston
Milliy universiteti*

olimovalobar960@gmail.com

Kalit so'zlar: *qandli diabet, eksperimental modellar, alloxan, streptozototsin, biokimyoviy ko'rsatkichlar, oksidativ stress.*

Ushbu sharhda laboratoriya hayvonlarida qandli diabetning 1 va 2-tiplarini modellashtirishning zamonaviy yondashuvlari tizimlashtirilgan hamda ularning biokimyoviy profillari qiyosiy tahlil qilingan. Alloxan va streptozototsin, shuningdek, genetik modellar. Glike-mik holat, lipid spektri va oksidativ stress markerlaridagi asosiy o'zgarishlar tavsi-flangan. 29 ta nazorat qilinadigan nashrlar (jumladan, 2024–2026-yillardagi ma'lu-motlar) tahlili asosida yangi antidiabetik vositalarning samaradorligini baholashda har bir modelning translatsion qiymati (amaliy ahamiyati) ko'rsatib berilgan.

УДК 616.5-002:616-056.43-053.2

БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ФЕНОТИПЛАРИ ВА ҲАМРОҲ АЛЛЕРГИК КАСАЛЛИКЛАР: ЭРТА ДЕБЮТ ВА ҚАЙТАЛАНУВЧИ КЕЧИШНИНГ АҲАМИЯТИ

Разикова Илмира Сагдуллаевна., [ORCID](#)

Ходжаева Шахзода Комроновна., [ORCID](#)

Разикова Гулмира Рустамовна., [ORCID](#)

*Республика ихтисослаштирилган аллергология ва клиник
иммунология илмий-амалий маркази.*

razikova055@icloud.com

Муаммонинг долзарблиги. Атопик дерматит болалар ёшида кенг тарқалган сурункали яллиғланишли тери касалликларидан бири бўлиб, клиник кўринишларининг хилма-хиллиги, қайталанувчи кечиши ва бошқа аллергик касалликлар билан тез-тез бирга учраши билан тавсифланади. Касаллик кўп ҳолларда ҳаётнинг илк даврларида бошланиб, айрим беморларда ёш ўтиши билан ремиссияга ўтса, бошқаларида узоқ йиллар давом этувчи, тез-тез қўзғалувчи ва турли атопик коморбидликлар билан кечувчи фенотип шаклланади. Шу сабабли болаларда атопик дерматитни фақат теридаги маҳаллий патологик жараён сифатида эмас, балки ёшга боғлиқ динамик хусусиятларга эга бўлган гетероген атопик касаллик сифатида баҳолаш муҳим аҳамият касб этади [2,4,8,9].

Замонавий қарашларга кўра, атопик дерматитнинг клиник гетерогенлиги касалликнинг бошланиш ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси, мавсумий хусусиятлари, ирсий аллергологик мойиллик, ташқи муҳит таъсири, аллергенларга сенсibilизация

ҳамда бошқа аллергик касалликларнинг мавжудлиги билан белгиланиши мумкин. Бундай клиник белгиларнинг турли комбинациялари беморларда бир-биридан фарқ қилувчи фенотипларни шакллантиради [1,3,5].

Атопик дерматитни бошқа аллергик касалликлардан ажратилган ҳолда баҳолаш ҳар доим ҳам етарли эмаслигини кўрсатади. Тери, нафас йўллари ва озиқ-овқатга боғлиқ аллергик симптомларнинг бир беморда биргаликда учраши умумий атопик мойилликнинг турли органларда намоён бўлиши сифатида қаралиши мумкин [2,6,7,8]. Шу нуқтаи назардан «атопик марш» тушунчаси ҳам муҳим. Бироқ замонавий ёндашувда барча болаларда атопик дерматитдан кейин мажбурий равишда озиқ-овқат аллергияси, аллергик ринит ва бронхиал астма кетма-кет ривожланади, деган соддалаштирилган тасаввурдан эҳтиёт бўлиш лозим. Турли беморларда аллергик касалликларнинг шаклланиш траекториялари фарқ қилиши мумкин. Шу сабабли мазкур тадқиқотда ҳамроҳ аллергик касалликларни атопик коморбидликлар си-

фатида баҳолаш илмий жиҳатдан мақсадга мувофиқ.

Болаларда атопик дерматитнинг клиник кечишини баҳолашда касаллик дебюти ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси, мавсумийлиги, оилавий аллергологик анамнез ва ҳамроҳ аллергик касалликларни комплекс таҳлил қилиш зарур. Ушбу кўрсаткичларни биргаликда баҳолаш атопик дерматитнинг турли клиник фенотипларини ажратиш, узоқ давом этувчи ва тез-тез қайталанувчи кечиш хусусиятларини аниқлаш ҳамда беморларни индивидуал динамик кузатишни такомиллаштириш учун муҳим аҳамиятга эга.

Мазкур ҳолатлар болаларда атопик дерматитнинг клиник фенотипларини, айниқса эрта дебют, касалликнинг персистирловчи-қайталанувчи кечиши ва атопик коморбидликларнинг ўзаро муносабатларини комплекс ўрганиш долзарб илмий ва амалий вазифа эканлигини белгилайди.

Тадқиқотнинг мақсади. Болаларда атопик дерматитнинг клиник-фенотипик хусусиятларини касалликнинг дебют ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси ва мавсумийлиги нуқтаи назаридан баҳолаш ҳамда уларнинг ирсий аллергологик мойиллик ва ҳамроҳ аллергик касалликлар билан ўзаро боғлиқлигини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Тадқиқотга атопик дерматит ташхиси тасдиқланган 200 нафар 3–18 ёшли бола киритилди. Беморларнинг ўртача ёши $8,4 \pm 3,7$ ёшни ташкил этди. Текширилганларнинг 114 нафари (57,0%) ўғил болалар, 86 нафари (43,0%) қиз болалардан иборат бўлди. Беморларнинг 121 нафари (60,5%) шаҳар, 79 нафари (39,5%) қишлоқ ҳудудларида истиқомат қилган.

Атопик дерматит ташхиси кли-

ник-анамнестик маълумотлар ва қабул қилинган диагностик мезонлар асосида белгиланди. Барча беморларда ягона клиник текширув алгоритми қўлланилиб, касалликнинг бошланиш ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси, мавсумий хусусиятлари, асосий клиник симптомлари, оилавий аллергологик анамнез ва ҳамроҳ аллергик касалликлар баҳоланди.

Касаллик дебютини баҳолаш.

Атопик дерматитнинг ёшга боғлиқ клиник фенотипларини баҳолаш мақсадида беморлар касалликнинг биринчи белгилари пайдо бўлган ёшга қараб тўрт тоифага ажратилди: 6 ойликкача; 6–12 ой; 1–3 ёш; 3 ёшдан кейин. Манба маълумотларига кўра, 79 нафар (39,5%) болада касаллик 6 ойликкача, 60 нафарда (30,0%) 6–12 ойда, 39 нафарда (19,5%) 1–3 ёшда ва 22 нафарда (11,0%) 3 ёшдан кейин бошланган.

Касалликнинг сурункали-қайталанувчи кечишини тавсифлаш учун атопик дерматитнинг умумий давомийлиги ва сўнгги 12 ой давомидаги қўзғалишлар сони таҳлил қилинди. Касаллик давомийлиги йилларда ҳисобланди; беш йилдан ортиқ давом этган ҳолатлар алоҳида клиник хусусият сифатида қайд этилди.

Қўзғалишлар частотаси сўнгги 12 ойда кузатилган эпизодлар сонига қараб 1–2 марта, 3–4 марта ва ≥ 5 марта тоифаларига ажратилди. Тадқиқот коргортасида касалликнинг ўртача давомийлиги $5,1 \pm 2,9$ йилни ташкил этган.

Анамнез йиғиш жараёнида атопик дерматит қўзғалишларининг йил фасллари билан боғлиқлиги аниқланди. Мавсумий қўзғалишлар куз, қиш, баҳор ва ёз фасллари бўйича таҳлил қилинди. Беморларнинг 69,0% да касаллик қўзғалишларининг муайян мавсум

билан боғлиқлиги қайд этилган.

Ирсий атопик мойилликни баҳолаш мақсадида биринчи даражали қариндошларда аллергик касалликларнинг мавжудлиги ўрганилди. Оилавий анамнезда атопик дерматит, аллергик ринит, бронхиал астма ва озиқ-овқат аллергияси мавжудлиги алоҳида қайд этилди.

Биринчи даражали қариндошларда камида битта аллергик касаллик мавжуд бўлганда оилавий аллергологик анамнез ижобий деб баҳоланди. Умуман, ижобий оилавий аллергологик анамнез 123 нафар (61,5%) беморда аниқланган.

Атопик дерматитнинг коморбид фенотипларини ўрганиш мақсадида беморларда аллергик ринит, бронхиал астма, озиқ-овқат аллергияси ва аллергик конъюнктивит мавжудлиги баҳоланди. Бир беморда икки ёки ундан ортиқ аллергик касаллик мавжуд бўлган ҳолатлар кўп компонентли аллергик коморбидлик сифатида алоҳида таҳлил қилинди. Бундай ҳолат 42 нафар (21,0%) беморда қайд этилган.

Барча беморларда атопик дерматитга хос тери симптомлари стандарт клиник кўрик асосида баҳоланди. Қичишиш, ксероз, эритема, папулёз элементлар, эксфолиациялар, лихенификация, қипиқланиш ва намланувчи элементлар мавжудлиги қайд этилди.

Касалликнинг клиник фаоллиги SCORAD индекси асосида баҳоланди. Ушбу мақолада SCORAD клиник фенотипларни тавсифловчи қўшимча параметр сифатида ишлатилади.

Статистик таҳлилда миқдорий кўрсаткичлар тақсимот хусусиятига қараб

$M \pm SD$ ёки медиана ва кваттилларао интервал кўринишида, сифат кўрсаткичлари эса мутлақ сон ва фоизларда ифодаланди.

Категориал кўрсаткичлар ўртасидаги муносабатларни баҳолаш учун Pearson χ^2 мезони, кутилаётган частоталар кичик бўлган ҳолатларда Fisher аниқ мезонидан фойдаланилди. Миқдорий кўрсаткичларни икки мустақил гуруҳда таққослашда тақсимот хусусиятига қараб Student t-мезони ёки Mann-Whitney U-мезони қўлланилди. Статистик аҳамиятлилиқ даражаси $p < 0,05$ деб қабул қилинди.

Олинган натижалар. Тадқиқотга атопик дерматит ташхиси тасдиқланган 200 нафар 3–18 ёшли бола киритилди. Клиник-анамнестик маълумотларни таҳлил қилиш касалликнинг бошланиш ёши, давомийлиги, қўзғалишлар частотаси, мавсумий хусусиятлари ва ҳамроҳ аллергик касалликлар бўйича сезиларли фенотипик хилма-хиллик мавжудлигини кўрсатди.

Касаллик дебюти ёши таҳлил қилинганда атопик дерматитнинг эрта бошланувчи фенотипи устунлиқ қилиши аниқланди. Беморларнинг 79 нафарида (39,5%) дастлабки клиник белгилар ҳаётнинг биринчи 6 ойида, 60 нафарида (30,0%) 6–12 ойлик даврда пайдо бўлган. Демак, жами 139 нафар (69,5%) беморда атопик дерматит ҳаётнинг биринчи йилида бошланган.

Касалликнинг нисбатан кечроқ дебюти камроқ кузатилди: 39 нафар (19,5%) болада атопик дерматит 1–3 ёшда, 22 нафар (11,0%) беморда эса 3 ёшдан кейин бошланган.

1-жадвал.

**Атопик дерматитнинг дебют ёши ва касаллик
давомийлигининг клиник тавсифи**

<i>Кўрсаткич</i>	<i>Беморлар сони, n</i>	<i>%</i>
<i>Дебют <6 ой</i>	<i>79</i>	<i>39,5</i>
<i>Дебют 6–12 ой</i>	<i>60</i>	<i>30,0</i>
<i>Дебют 1–3 ёш</i>	<i>39</i>	<i>19,5</i>
<i>Дебют >3 ёш</i>	<i>22</i>	<i>11,0</i>
<i>Ҳаётнинг биринчи йилида дебют</i>	<i>139</i>	<i>69,5</i>
<i>Касаллик давомийлиги >5 йил</i>	<i>126</i>	<i>63,0</i>

Изоҳ: ҳаётнинг биринчи йилида дебют кўрсаткичи <6 ой ва 6–12 ойлик гуруҳларни бирлаштириш орқали ҳисобланган.

Олинган натижалар тадқиқот кортасида эрта дебют қилувчи фенотипнинг устунлигини кўрсатди. Атопик дерматитнинг ўртача давомийлиги $5,1 \pm 2,9$ йилни ташкил этди. Беморларнинг 126 нафарида (63,0%) касаллик беш йилдан ортиқ давом этган. Шундай қилиб, ўрганилган популяция учун эрта бошланувчи ва узок давом этувчи атопик дерматит фенотипи хос бўлган.

Касалликнинг сўнгги 12 ой давомидаги кечиши таҳлил қилинганда беморларнинг 53 нафарида (26,5%) 1–2 марта, 77 нафарида (38,5%) 3–4 марта ва 70 нафарида (35,0%) 5 марта ёки ундан ортиқ кўзғалиш қайд этилди. Демак, беморларнинг 73,5% да бир йил давомида камида уч марта кўзғалиш кузатилган.

Атопик дерматит кўзғалишларининг мавсумийлиги 138 нафар (69,0%) беморда қайд этилди. Кўзғалишлар

энг кўп куз фаслида (34,0%) ва қишда (30,5%) кузатилган. Баҳор мавсумида бу кўрсаткич 24,0%, ёзда эса 11,5% ни ташкил этган.

Беморларнинг 123 нафарида (61,5%) биринчи даражали қариндошларда камида битта аллергик касаллик мавжудлиги қайд этилди. Оилавий анамнезда аллергик ринит 28,5%, озиқ-овқат аллергияси 22,0%, бронхиал астма 18,0% ва атопик дерматит 17,5% ҳолатда учраган.

Текширилган болаларда атопик дерматит билан бир қаторда бошқа аллергик касалликлар ҳам юқори частотада учради. Энг кўп тарқалган коморбид ҳолат аллергик ринит бўлиб, у 59 нафар (29,5%) беморда аниқланди. Озиқ-овқат аллергияси 48 нафар (24,0%), бронхиал астма 33 нафар (16,5%), аллергик конъюнктивит эса 17 нафар (8,5%) беморда қайд этилди (2-жадвал).

**Атопик дерматитли болаларда оилавий аллергологик
анамнез ва ҳамроҳ аллергик касалликлар**

<i>Кўрсаткич</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Ижобий оилавий аллергологик анамнез</i>	<i>123</i>	<i>61,5</i>
<i>Оилада аллергик ринит</i>	<i>57</i>	<i>28,5</i>
<i>Оилада озиқ-овқат аллергияси</i>	<i>44</i>	<i>22,0</i>
<i>Оилада бронхиал астма</i>	<i>36</i>	<i>18,0</i>
<i>Оилада атопик дерматит</i>	<i>35</i>	<i>17,5</i>
<i>Беморда аллергик ринит</i>	<i>59</i>	<i>29,5</i>
<i>Беморда озиқ-овқат аллергияси</i>	<i>48</i>	<i>24,0</i>
<i>Беморда бронхиал астма</i>	<i>33</i>	<i>16,5</i>
<i>Беморда аллергик конъюнктивит</i>	<i>17</i>	<i>8,5</i>
<i>≥2 та ҳамроҳ аллергик касаллик</i>	<i>42</i>	<i>21,0</i>

Изоҳ: бир беморда ёки бир оилада бир нечта аллергик касаллик қайд этилиши мумкин, шу сабабли алоҳида кўрсаткичлар йиғиндиси 100% ни ташкил этиши шарт эмас.

Айниқса, 42 нафар (21,0%) беморда бир вақтнинг ўзида икки ёки ундан ортиқ аллергик касаллик мавжудлиги эътиборга молик. Бу беморларни кўп компонентли атопик коморбидлик фенотипи сифатида тавсифлаш имкони беради.

Клиник симптомларни таҳлил қилишда қичишиш барча 200 нафар беморда (100%) кузатилиб, атопик дерматитнинг энг доимий белгиси бўлди. Ксероз 183 нафар (91,5%), эритема 168 нафар (84,0%), экскориациялар 142 нафар (71,0%), папулёз элементлар 136 нафар (68,0%), лихенификация 121 нафар (60,5%), қипиқланиш 109 нафар (54,5%) ва намланувчи элементлар 58 нафар (29,0%) болада аниқланди.

Ксерознинг 91,5% беморда учраши тери тўсиғи дисфункциясининг клиник ифодаси сифатида аҳамиятли бўлса, экскориация ва лихенификаци-

янинг юқори частотаси қичишиш-қачиш цикли ва касалликнинг сурункали кечишини акс эттирувчи белгилар сифатида баҳоланиши мумкин.

Муҳокама. Ўтказилган тадқиқот натижалари болаларда атопик дерматит клиник жиҳатдан бир хил кечадиган касаллик эмаслигини, балки дебют ёши, касаллик давомийлиги, қўзғалишлар частотаси, мавсумийлиги, ирсий атопик мойиллик ва ҳамроҳ аллергик касалликларнинг мавжудлигига кўра турли фенотипик хусусиятларга эга эканлигини кўрсатди.

Тадқиқотимизнинг муҳим натижаларидан бири атопик дерматитнинг эрта бошланувчи фенотипи устун эканлиги бўлди. Ҳаётнинг дастлабки даврида тери тўсиғининг функционал етуклиги ҳали тўлиқ шаклланмаган бўлиб, генетик мойиллик ва ташқи муҳит омиллари билан биргаликда ял-

лиғланиш жараёнининг эрта намоён бўлишига шароит яратиши мумкин. Шу билан бирга, эрта дебютни барча беморларда кейинчалик оғир касаллик ривожланишини белгилайдиган мустақил прогностик омил сифатида қабул қилиш тўғри эмас.

Бизнинг кузатувларимизда атопик дерматитнинг ўртача давомийлиги $5,1 \pm 2,9$ йилни ташкил этди, беморларнинг 63,0% да эса касаллик беш йилдан ортиқ давом этган. Ушбу натижалар текширилган беморлар орасида персистирловчи-қайталанувчи клиник фенотип сезиларли ўрин эгаллашини кўрсатади. Қичишиш, уйқу бузилиши, теридаги кўринадиган ўзгаришлар, доимий парвариш ва даволаш зарурати боланинг кундалик фаолияти ҳамда оиланинг ҳаёт сифатига таъсир қилиши мумкин.

Беморларнинг 69,0% да касаллик кўзғалишларининг мавсумий хусусияти қайд этилди. Куз-қиш даврида ташқи муҳит ҳароратининг пасайиши, ҳаво намлигининг ўзгариши, тери қуруқлигининг кучайиши ва болаларнинг ёпиқ хоналарда кўпроқ бўлиши каби омиллар тери барьерининг ҳолатига таъсир кўрсатиши мумкин. Мавсумийликни аниқлаш индивидуал профилактика чораларини режалаштиришда амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотда беморларнинг 61,5% да ижобий оилавий аллергологик анамнез аниқланди. Ижобий оилавий анамнезнинг юқори частотада аниқланиши атопик дерматит шаклланишида ирсий мойилликнинг муҳим ўрин тутишини қўллаб-қувватлайди. Бироқ клиник фенотип генетик мойиллик, эпидермал барьер, иммун жавоб ва ташқи муҳит таъсирларининг мураккаб ўзаро муносабати натижасида шаклланади.

Атопик дерматит билан бошқа аллергик касалликларнинг бирга учраш частотаси таҳлилида аллергик ринит беморларнинг 29,5%, озиқ-овқат аллергияси 24,0%, бронхиал астма 16,5%, аллергик конъюнктивит 8,5% да қайд этилди. Бу натижалар атопик дерматитли болани клиник баҳолашда фақат тери симптомлари билан чекланиб қолмаслик зарурлигини кўрсатади.

Олинган натижаларни талқин қилишда «атопик марш» концепциясига алоҳида эътибор бериш лозим. Клиник амалиётда барча беморларда бир хил кетма-кетлик кузатилмайди: айрим болаларда фақат атопик дерматит сақланиб қолиши, бошқаларида бир нечта аллергик касаллик бир вақтда мавжуд бўлиши мумкин.

Олинган натижалар асосида атопик дерматитли болаларни клиник баҳолашни қуйидаги кетма-кетликда амалга ошириш мақсадга мувофиқ: дебют ёши → касаллик давомийлиги → охириги 12 ойдаги кўзғалишлар → мавсумийлик → оилавий аллергологик анамнез → ҳамроҳ аллергик касалликлар → жорий клиник ҳолат.

Хулосалар.

1. Текширилган болаларда атопик дерматитнинг эрта дебют қилувчи фенотипи устунлик қилди. Беморларнинг 39,5% да касаллик ҳаётнинг дастлабки 6 ойида, 30,0% да 6–12 ойда бошланган бўлиб, жами 69,5% болада атопик дерматит ҳаётнинг биринчи йилида дебют қилган.

2. Атопик дерматитнинг узоқ давом этувчи ва қайталанувчи кечиши юқори частотада кузатилди. Касалликнинг ўртача давомийлиги $5,1 \pm 2,9$ йилни ташкил этди, беморларнинг 63,0% да касаллик беш йилдан ортиқ давом этган.

3. Атопик дерматитнинг мавсумий кечиши беморларнинг 69,0% да қайд этилди. Қўзғалишлар куз (34,0%) ва қиш (30,5%) фаслларида нисбатан кўпроқ кузатилди.

4. Беморларнинг 61,5% да ижобий оилавий алергологик анамнез мавжудлиги аниқланди.

5. Атопик дерматитли болаларда алергик коморбидликлар кенг тарқалган бўлиб, алергик ринит 29,5%, озиқ-овқат аллергияси 24,0%, бронхиал астма 16,5%, алергик конъюнктивит 8,5% беморда аниқланди. Болаларнинг 21,0% да икки ёки ундан ортиқ алергик касалликнинг бирга учраши қайд этилди.

6. Шундай қилиб, тадқиқот популяциясида эрта дебют, узоқ давом этувчи ва тез-тез қайталанувчи кечиш, мавсумий қўзғалишлар, ижобий оилавий алергологик анамнез ҳамда алергик коморбидликлар атопик дерматитнинг муҳим клиник-фенотипик хусусиятлари сифатида ажралиб турди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Елисютина О. Г., Феденко Е. С., Смольников Е. В., Игнатъева О. А., Хайтов М. Р. Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров в определении эндотипов и фенотипов атопического дерматита и оценке эффективности терапии // Российский алергологический журнал. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 521–542. – DOI: 10.36691/RJA16905.

2. Мачарадзе Д. Ш. Фенотипы атопического дерматита // Российский алергологический журнал. – 2023. – Т. 20, № 3. – С. 354–365. – DOI: 10.36691/RJA1596.

3. Chu D. K., Koplin J. J., Ahmed T., Islam N., Chang C.-L., Lowe A. J. How to Prevent Atopic Dermatitis (Eczema) in 2024: Theory and Evidence // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2024. – Vol. 12, No. 7. – P. 1695–1704. – DOI: 10.1016/j.jaip.2024.04.048.

4. Gonzalez-Urbe V., Vidaurre-de la Cruz H., Gomez-Nuñez A., Leyva-Calderon J. A., Mojica-Gonzalez Z. S. Comorbidities & burden of disease in atopic dermatitis // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. – 2023. – Vol. 41, No. 2. – P. 97–105. – DOI: 10.12932/AP-231022-1484.

5. Broderick C., Ziehefreund S., van Bart K. et al. Biomarkers associated with the development of comorbidities in patients with atopic dermatitis: a systematic review // Allergy. – 2023. – Vol. 78, No. 1. – P. 84–120. – DOI: 10.1111/all.15578.

6. Tsuge M., Ikeda M., Matsumoto N. et al. Current Insights into Atopic March // Children. – 2021. – Vol. 8, No. 11. – Art. 1067. – DOI: 10.3390/children8111067.

7. Andriessen A., Benjamin L., Gonzalez M. E., Kircik L., Lio P., Micali G. Attenuation of Atopic Dermatitis in Newborns, Infants, and Children With Prescription Treatment and Ceramide-Containing Skin Care // Journal of Drugs in Dermatology. – 2024. – Vol. 23, No. 3. – P. 152–159.

8. Razikova G.R., Razikova I.S., Aidarova N.P., Baybekova V.F., Akhmedov H.S. Prevalence of allergic diseases among the age group 0–18 years of the population of the Republic of Uzbekistan // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2020. – № 7(3). – P. 5–10.

9. Razikova I.S., Razikova G.R. Feature of molecular allergodiagnosics of atopic dermatitis in residents of Uzbekistan // Advances in Bioresearch. – 2025. – Vol. 16(2), No. 3. – P. 96–101.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СОПУТСТВУЮЩИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО ДЕБЮТА И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ

**Разикова Илмира Сагдуллаевна, Ходжаева Шахзода Комроновна,
Разикова Гулмира Рустамовна**

*Республиканский специализированный научно-практический центр
аллергологии и клинической иммунологии
razikova055@icloud.com*

Ключевые слова: *атопический дерматит, дети, клинический фенотип, ранний дебют, рецидивирующее течение, сезонность, семейный аллергологический анамнез, аллергическая коморбидность, аллергический ринит, бронхиальная астма, пищевая аллергия.*

Аннотация. Атопический дерматит представляет собой гетерогенное хроническое воспалительное заболевание кожи, которое у детей может характеризоваться ранним дебютом, рецидивирующим течением и сочетанием с другими аллергическими заболеваниями. Целью исследования явилась оценка клинико-фенотипических особенностей атопического дерматита у детей с учетом возраста дебюта, длительности заболевания, частоты обострений и сезонности, а также определение распространенности отягощенного семейного аллергологического анамнеза и сопутствующих аллергических заболеваний. В исследование включено 200 детей в возрасте 3–18 лет с подтвержденным диагнозом атопического дерматита. У 39,5% пациентов заболевание дебю-

тировало в первые 6 месяцев жизни, у 30,0% – в возрасте 6–12 месяцев; таким образом, у 69,5% детей первые проявления возникли в течение первого года жизни. Средняя длительность заболевания составила $5,1 \pm 2,9$ года, при этом у 63,0% пациентов оно продолжалось более пяти лет. У 73,5% детей отмечалось не менее трех обострений в год, а у 35,0% – пять и более. Сезонность обострений выявлена у 69,0% пациентов, преимущественно в осенне-зимний период. Отягощенный семейный аллергологический анамнез установлен у 61,5% детей. Аллергический ринит диагностирован у 29,5%, пищевая аллергия – у 24,0%, бронхиальная астма – у 16,5%, аллергический конъюнктивит – у 8,5% пациентов.

SUMMARY

CLINICAL PHENOTYPES OF ATOPIC DERMATITIS AND ALLERGIC COMORBIDITIES IN CHILDREN: THE SIGNIFICANCE OF EARLY ONSET AND RECURRENT DISEASE

Razikova Ilmira Sagdullayevna,
Khodjaeva Shaxzoda Komronovna,
Razikova Gulmira Rustamovna

*Republican Specialized Scientific and Practical Center of Allergology and
Clinical Immunology
razikova055@icloud.com*

Keywords: *atopic dermatitis, children, clinical phenotype, early onset, recurrent disease, seasonality, family history of allergy, allergic comorbidity, allergic rhinitis, bronchial asthma, food allergy.*

Abstract. Atopic dermatitis is a heterogeneous chronic inflammatory skin disease that may present early in life, follow a recurrent course, and coexist with other allergic disorders in children. The aim of this study was to characterize the clinical phenotypes of pediatric atopic dermatitis according to age at onset, disease duration, frequency of exacerbations, and seasonality, and to assess the prevalence of family history of allergic disease and allergic comorbidities. The study included 200 children aged 3–18 years with clinically confirmed atopic dermatitis. Atopic dermatitis developed within the first 6 months of life in 39.5% of patients and

between 6 and 12 months in 30.0%; thus, 69.5% of children developed the disease during the first year of life. Mean disease duration was 5.1 ± 2.9 years, and 63.0% of patients had experienced atopic dermatitis for more than five years. At least three exacerbations per year were reported in 73.5% of children, while 35.0% experienced five or more exacerbations annually. Seasonal worsening was observed in 69.0% of patients. A positive family history of allergic disease was documented in 61.5% of children. Allergic rhinitis was present in 29.5%, food allergy in 24.0%, bronchial asthma in 16.5%, and allergic conjunctivitis in 8.5%.

УДК 616.833-002-053.2:612.017.1

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ**Саитмуродова Малика Усмоновна - [ORCID](#)***Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн**Сино, Бухара, Узбекистан**malikasaitmuradova@gmail.com*

Ключевые слова: *Периферические невропатии, IFN- α и IFN- γ , иммунитет, цитокины, дети, возраст, биомаркеры.*

Введение. Периферические невропатии у детей представляют собой актуальную проблему современной детской неврологии, что обусловлено их высокой распространенностью, разнообразием клинических проявлений и риском формирования стойких неврологических нарушений[4]. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения заболеваний периферической нервной системы, вопросы патогенеза и иммунологических механизмов развития невропатий у детей остаются недостаточно изученными. Особый интерес представляет изучение возрастных особенностей иммунного ответа, поскольку функциональная незрелость иммунной системы в детском возрасте может определять характер течения патологического процесса и его исход [1,2].

Особую актуальность приобретает оценка иммунологических изменений у детей различных возрастных групп. Дошкольный возраст характеризуется интенсивным становлением механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, тогда как в школьном возрасте происходит дальнейшее функ-

циональное созревание иммунной системы[7,10]. Эти особенности могут определять различия в выраженности иммунновоспалительных реакций и клиническом течении периферических невропатий, что требует проведения сравнительных исследований с учетом возраста пациентов[3,5,9].

Изучение возрастных особенностей иммунновоспалительного ответа, включая определение уровня IFN- α , имеет важное научное и практическое значение. Выявление ранних иммунологических нарушений позволит более глубоко понять механизмы формирования хронического воспаления и аутоиммунных процессов, а также определить перспективные биомаркеры неблагоприятного течения заболевания[6,8]. Это создает предпосылки для совершенствования диагностики, прогнозирования и разработки персонализированных подходов к лечению детей с периферическими невропатиями.

Цель исследования. Провести корреляцию иммунологических показателей при периферических невропатиях у детей в зависимости от возраста

Материалы и методы. В обследование были включены 150 детей в возрасте от 3 до 12 лет с клинически подтвержденными периферическими невропатиями, находившихся на обследовании и лечении в специализированном детском неврологическом отделении. Все пациенты были обследованы после получения информированного согласия родителей (или законных представителей) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для оценки возрастных особенностей иммуновоспалительного ответа обследованные дети были распределены на две возрастные группы согласно возрастной периодизации детского возраста. Первую группу составили дети дошкольного возраста 3–7 лет ($n=69$), вторую группу – дети младшего школьного возраста 8–12 лет ($n=81$). Статистическая обработка проводилась по индивидуальным данным всех обследованных детей в возрасте от 3 до 12 лет с последующим сравнительным анализом между возрастными группами.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-неврологическое обследование, включавшее сбор анамнеза, оценку неврологического статуса, характера двигательных и чувствительных нарушений, выраженности болевого синдрома и клинических признаков поражения периферической нервной системы. Для оценки иммуновоспалительных изменений в образцах периферической венозной крови определяли концентрацию интерферона-альфа (IFN- α) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных диагностических тест-си-

стем в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты. ROC-анализ показал низкую или, в лучшем случае, ограниченную способность иммунологических маркеров различать возрастные группы. Значения AUC находились в диапазоне от 0,503 до 0,653, причем 95% доверительный интервал каждого AUC включал значение 0,50. Следовательно, ни один показатель не обладал статистически подтвержденной возрастной дискриминационной способностью.

Наибольшая AUC была получена для IFN- α и составила 0,653. Оптимальная точка отсечения 31,25 обеспечивала чувствительность 54,5% и специфичность 78,9% для направления более высоких значений у детей 3–7 лет. Однако широкий доверительный интервал 0,455–0,816 включал 0,50, поэтому результат не может использоваться для классификации пациентов.

Для S100A, IFN- γ , IL-17A, антител к NF200 и антител к ОБМ значения AUC находились около 0,50–0,53, что соответствует отсутствию классификационной эффективности. Полученные данные дополнительно подтверждают вывод о стабильности иммунного профиля в возрастном диапазоне 3–12 лет.

Регрессионный анализ был направлен на выявление независимых ассоциаций иммунологических показателей с возрастом и лабораторными параметрами. Большинство моделей общего анализа крови имели низкие коэффициенты детерминации и не достигали общей статистической значимости. Это указывает на отсутствие устойчивого линейного объяснения вариабельности иммунологических маркеров базовыми гематологическими показателями.

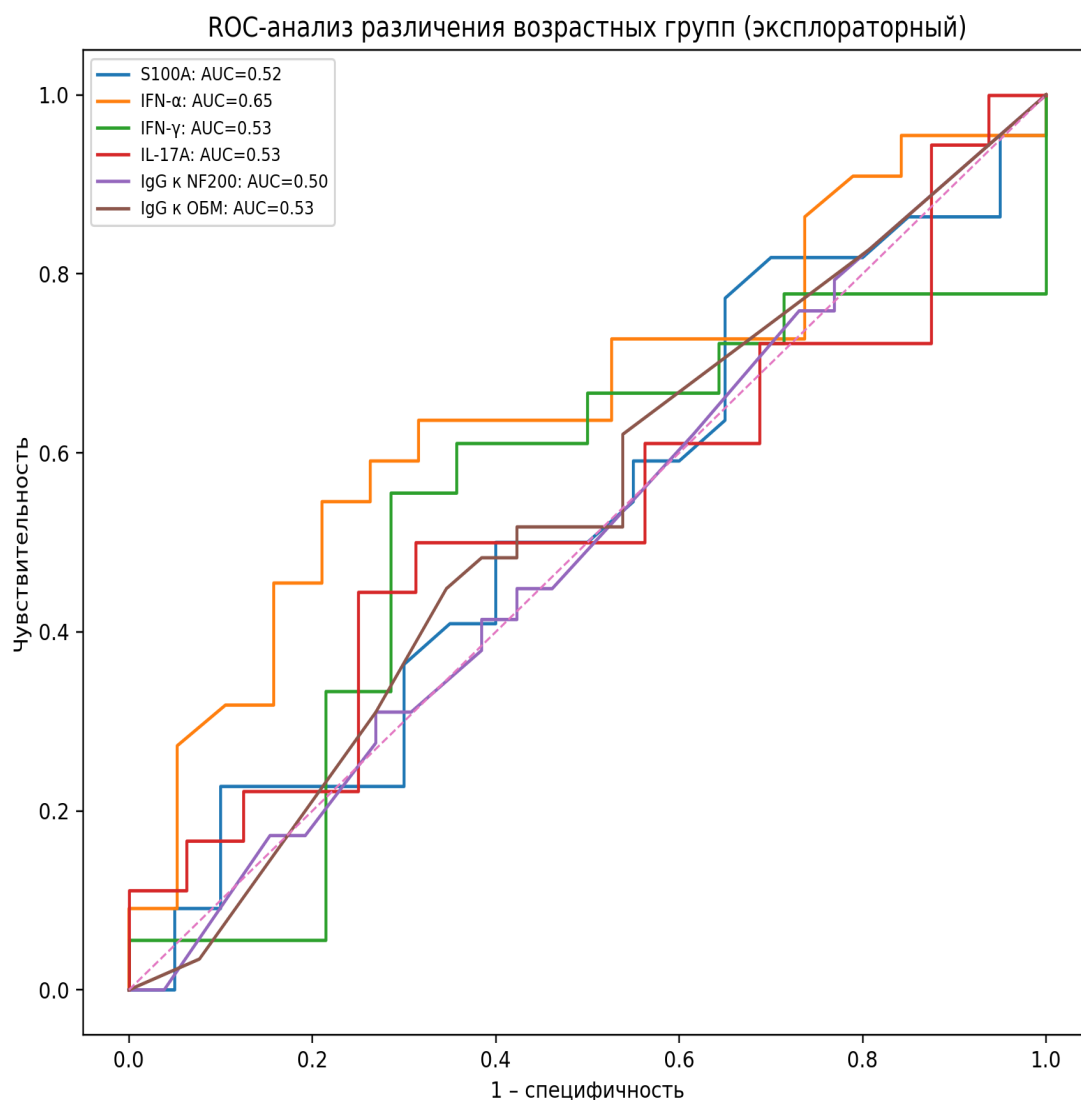


Рис.1. ROC-кривые иммунологических показателей для возрастной дифференциации

Наиболее информативной оказалась биохимическая модель для IL-17A. Она включала возраст, АЛТ, АСТ и кальций, объясняла 47,9% общей вариабельности показателя и 35,6% вариабельности после коррекции на число предикторов. Общая модель была статистически значимой: $p=0,006$. Внутри модели IL-17A имел независимую обратную связь с АЛТ ($\beta=-0,513$; $p=0,012$) и АСТ ($\beta=-0,354$; $p=0,046$). После общей FDR-коррекции отдельных коэффициентов эти ассоциации не

сохранили $p<0,05$, однако согласованное направление подтверждает наличие потенциальной биохимической зависимости.

Биохимическая модель для IgG к NF200 имела $R^2=0,311$ и скорректированный $R^2=0,191$, при общей тенденции к значимости $p=0,086$. В этой модели АЛТ был положительным предиктором антител к NF200 ($\beta=0,417$; $p=0,007$), хотя после FDR-коррекции коэффициент утратил статистическую значимость.

Таблица 1.

Сводные характеристики регрессионных моделей

Зависимая переменная	Блок	Шкала	R ²	R ² скорр.	p модели
S100A	ОАК	ln(1+x)	0,080	-0,020	0,261
S100A	Биохимия	исходная шкала	0,309	0,177	0,716
IFN-α	ОАК	ln(1+x)	0,077	-0,025	0,708
IFN-α	Биохимия	исходная шкала	0,104	-0,066	0,827
IFN-γ	ОАК	исходная шкала	0,192	0,072	0,104
IFN-γ	Биохимия	исходная шкала	0,449	0,312	0,219
IL-17A	ОАК	исходная шкала	0,073	-0,055	0,765
IL-17A	Биохимия	исходная шкала	0,479	0,356	0,006
IgG к NF200	ОАК	исходная шкала	0,047	-0,032	0,825
IgG к NF200	Биохимия	исходная шкала	0,311	0,191	0,086
IgG к ОБМ	ОАК	исходная шкала	0,018	-0,064	0,901
IgG к ОБМ	Биохимия	исходная шкала	0,172	0,028	0,444

Данный результат заслуживает проверки в расширенной выборке, поскольку может отражать сопряженность аксонального аутоиммунного ответа с системным метаболическим или цитолитическим компонентом. Гематологическая модель IFN-γ объясняла 19,2% вариабельности, но не достигала общей значимости. Номинально более высокий уровень IFN-γ ассо-

циировался с меньшим числом лейкоцитов и более высоким гемоглобином, однако доверительные интервалы пересекали нулевое значение. Для S100A наблюдалась тенденция к обратной связи с MPV, что может отражать взаимодействие миелоидной и тромбоцитарной активации, но статистических оснований для окончательного вывода недостаточно.

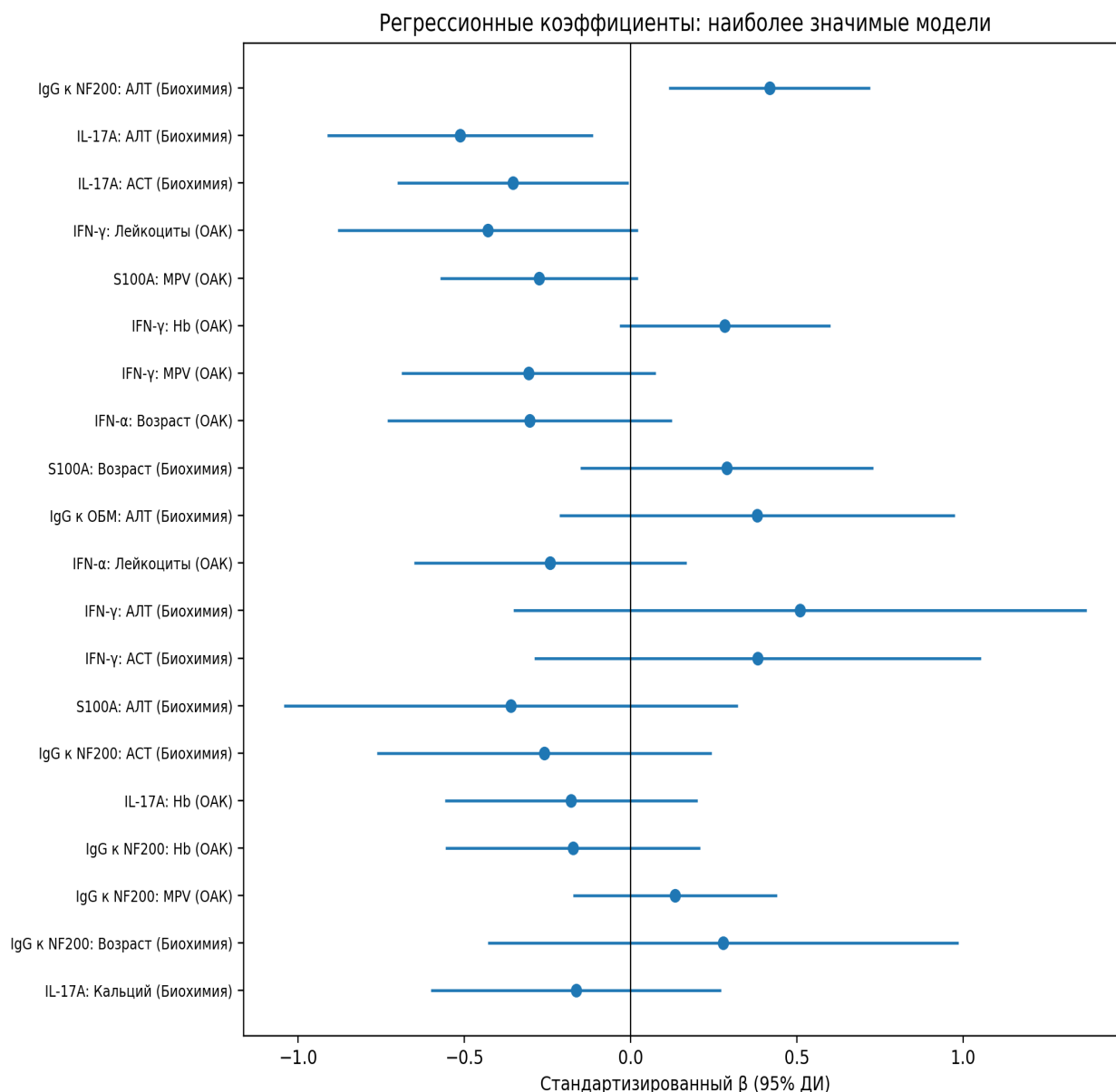


Рис.2. Стандартизированные коэффициенты регрессионных моделей

Наиболее устойчивым результатом была положительная связь IFN- γ с АСТ: $r=0,689$; $p<0,001$; $pFDR=0,049$. Общая биохимическая регрессионная модель для IL-17A также была статистически значимой: $R^2=0,479$; скорректированный $R^2=0,356$; $p=0,006$. Возрастных различий по иммунологическим маркерам не установлено

Заключение. Комплексная оценка полученных данных показывает, что исследуемые иммунологические пока-

затели образуют взаимодополняющую систему, отражающую разные уровни иммунопатогенеза. IFN- α характеризует врожденную интерфероновую активацию, IFN- γ – Th1-опосредованный клеточный ответ, IL-17A – Th17-зависимое воспаление, S100A – миелоидную активацию и тканевое повреждение, антитела к NF200 – гуморальную реакцию на аксональные структуры, а антитела к ОБМ – реакцию на миелиновый антиген.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lefaucheur J. P. The intrinsic reason why complementary tests (clinical neurophysiology, neuroimaging, skin biopsy) cannot establish the diagnosis of neuropathic pain //Frontiers in Pain Research. – 2025. – Т. 6. – С. 1723124.
2. Leone G. M. et al. Past, present and (foreseeable) future of biological anti-TNF alpha therapy //Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Т. 12. – №. 4. – С. 1630.
3. Mauermann M. L., Staff N. P. Peripheral neuropathy: a review //Jama. – 2026. – Т. 335. – №.
4. Mo Y. et al. Machine learning-based analysis of blood biomarker features in spastic cerebral palsy and their clinical significance //Frontiers in Neurology. – 2026. – Т. 17. – С. 1797944.
5. Moncada M. A. A. et al. Immuno-inflammatory mechanisms in the chronification of pain //Pain and Therapy. – 2026. – Т. 15. – №. 2. – С. 443-464.
6. Milella G. et al. Peripheral neuropathies associated with anti-tnf- α treatments: a systematic review and proposed recommendations //Journal of Neurology. – 2025. – Т. 272. – №. 6. – С. 432.
7. Rasmussen V. F. et al. Cross-sectional study investigating the association between inflammatory biomarkers and neuropathy in adolescents with type 1 diabetes //BMJ open. – 2023. – Т. 13. – №. 10. – С. e074992.
8. Tang A. W. et al. Eight cases of Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) with Inflammatory Bowel Disease (IBD): Immunologic Intersections //Developmental Neuroscience. – 2025.
9. Yu Z. et al. Early differential diagnosis between acute inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children: Clinical factors and routine biomarkers //European Journal of Paediatric Neurology. – 2024. – Т. 53. – С. 25-32.
10. Zhang L. et al. A Novel Machine Learning Signature Incorporating Lipid and Inflammatory Biomarkers to Predict Pulsed Radiofrequency Efficacy in Zoster-Associated Pain //Pain and Therapy. – 2026. – Т. 15. – №. 4. – С. 1147-1165.

РЕЗЮМЕ
БОЛАЛАРДА ПЕРИФЕРИК
НЕВРОПАТИЯЛАРДА КОРРЕЛЯЦИОН
ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИ
КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ

Саитмуродова Малика Усмоновна

Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро
давлат тиббиёт институти, Бухоро,
Ўзбекистон
malikasaitmuradova@gmail.com

Калит сўзлар: Периферик невропати-
 ялар, *IFN-α* ва *IFN-γ*, иммунитет, цито-
 кинлар, болалар, ёш, биомаркерлар

Мактабгача ёш туғма ва адаптив им-
 мунитет механизмларининг жадал ша-
 клланиши билан тавсифланади, мактаб
 ёшида эса иммун тизимининг кейин-
 ги функционал етилиши содир бўлади.
 Ушбу хусусиятлар иммун-яллиғланиш
 реакцияларининг яққоллиги ва перифе-
 рик невропатияларнинг клиник кечиши-
 даги фарқларни аниқлаши мумкин, бу
 эса беморларнинг ёшини ҳисобга олган
 ҳолда қиёсий тадқиқотлар ўтказишни
 талаб қилади.

SUMMARY
COMPREHENSIVE
ASSESSMENT OF CORRELATIVE
IMMUNOLOGICAL PARAMETERS
IN PERIPHERAL NEUROPATHIES
IN CHILDREN

Saitmurodova Malika Usmonovna,

Bukhara State Medical Institute
named after Abu Ali ibn Sino,
Bukhara, Uzbekistan
malikasaitmuradova@gmail.com

Preschool age is characterized
 by the intensive development of the
 mechanisms of innate and adaptive
 immunity, whereas at school age
 there is a further functional matu-
 ration of the immune system. These
 features may determine differences
 in the severity of immune-inflamma-
 tory reactions and the clinical course
 of peripheral neuropathies, which
 requires comparative studies based
 on the age of patients.

УЎК 616.98:11.37:615.373.34-07

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ УСУЛДА КУЙДИРГИ ҚЎЗҒАТУВЧИСИГА ҚАРШИ ЗАРДОБ ОЛИШ ЖАРАЁНИДА АГГЛЮТИНАЦИЯ РЕАКЦИЯСИ КЎРСАТКИЧЛАРИ ДИНАМИКАСИ

Саъдинов Пахлавон Омонович¹ - [ORCID](#)Қосимов Одилжон Шодиевич² - [ORCID](#)Ражабов Гулом Хурсанович¹ - [ORCID](#)Сейтназаров Мийрибек Махсетович¹ - [ORCID](#)Бахрамова Назира Назимовна¹ - [ORCID](#)

*Миллий биофармацевтика илмий-тадқиқот институти¹, Республика ўлат
профилактика маркази²,
m.seyt nazarov@kiut.uz, miyirbekt mikro@gmail.com*

Калит сўзлар: куйдирги, *B. anthracis*, вакцина, антиген, зардоб, агглютинация реакцияси, антитела.

Мақола экспериментал ҳайвонлардан (отлардан) ўзида куйдирги қўзғатувчиси ва унинг токсинини нейтролловчи иммуноглобулин сақлаган специфик зардоб олиш жараёнида (иммунизация босқичларида) агглютинация реакцияси кўрсаткичларининг динамикасини ўрганишга бағишланган.

Гиперииммунизация ўтказиш учун *B. anthracis* нинг тирик вакцина штамми асосида тайёрланган антигенлардан фойдаланилган. *B. anthracis* нинг вакцина штаммидан турли концентрациялардаги антигенлар тайёрланиб, тажриба давомида босқичма-босқич ортиб боровчи дозаларда ҳайвонларга юборилган.

Гипериммунизация босқичларида юборилган антигенларга қарши жавоб реакцияси ва антителолар титри буюм ойнасида (сифат кўрсаткичи) ва пробиркаларда қўйилган агглютинация

реакцияси усули (сон кўрсаткичи) да баҳолаб борилган.

Иммунизациянинг 21-, 28-, 49-, 56-кунларида тирик вакцина штаммидан тайёрланган антигенга нисбатан фаолсизлантирилган культурали антиген билан иммунизация қилинган тажриба ҳайвони қон зардобидан антителалар титри юқори эканлиги аниқланди.

Кириш. Куйдирги микробининг кенг тарқалган тупроқ резервуарлари фаоллашуви натижасида ушбу инфекциянинг эпидемиялари юзага келиш эҳтимоли юқорилигича қолмоқда. Куйдиргининг шошилиш профилактикаси мақсадида куйдиргига қарши иммуноглобулин (агар мавжуд бўлса), антибактериал препаратлар қўлланилади. Касал ҳайвоннинг гўштини истеъмол қилгандан кейин 8 кундан кўпроқ вақт ўтган бўлса ёки мулоқат йўли билан касалликни тери шакли пайдо бўлган

бўлса, шошилиш профилактика қилиш тавсия этилмайди. Куйдиргига қарши эмлаш 14 ёшдан ошган болалар ва инфекция хавфи бўлган катталарга кимёвий профилактикадан сўнг тавсия қилинади [3,4,8].

Ҳозирги вақтда одамларда куйдиргини даволашнинг асосий воситаси антибактериал препаратлар ҳисобланади. Аммо, охириги авлод антибиотикларидан фойдаланилганда ҳам ташхисотнинг илғор усуллари, юқори технологияли асбоб-ускуналари мавжуд бўлган ҳолатда ҳам инфекциянинг ўпка шаклида ўлим ҳолати 70% гача етади. Интенсив химиотерапияни ўтказилиши бир қатор салбий, нојўя таъсирларга - қўзғатувчини парчаланishi натижасида кўп миқдорда токсинларни ажралиши ўлимга сабаб бўлиши мумкин [6].

Куйдирги касаллиги билан, айниқса касалликнинг ўпка шакли билан касалланганларда ўлим кўрсаткичи жуда юқори (70%) бўлади. Касалликнинг тери ва ичак шаклида ҳам оғир кечиб (50% гача), беморларни ногирон бўлиб қолиш эҳтимоли юқори. Бундай оғир оқибатлардан беморларни сақлаб қолишнинг энг самарали усули - пассив иммунитетни шакллантириш учун махсус иммуноглобулиндан фойдаланиш ҳисобланади.

Куйдиргига қарши иммуноглобулин одамларда куйдиргини шошилиш профилактикаси ва даволаш учун қўлланилади [5,7].

Ҳозирги кунда одамларда куйдирги касаллигини даволашнинг асосий воситаси антибактериал препаратлардир. Бироқ, кенг таъсир доирасига эга антибиотиклар, устувор ташхисот усуллари ва юқори технологияли ускуналар қўлланилганда ҳам касалликнинг ўпка

шаклида ўлим даражаси юқорилигича қолади. Жадал кимётерапия ўтказиш, қўзғатувчи хужайраларининг парчаланishi оқибатида токсин ажралиши туфайли, ўлимга олиб келиши мумкин бўлган бир қатор салбий таъсирларни келтириб чиқариши мумкин. Ҳозирда ишлаб чиқарилаётган ягона антитоксик препарат «куйдирги касаллигига қарши суюқ, от глобулини» мушак орасига юбориш учун мўлжалланган, экспериментал ҳайвонларни эмлаш орқали олинган куйдирги зардобларидан тайёрланади [1,2,9].

Тадқиқотнинг мақсади. Иммунизация босқичларида экспериментал ҳайвонлардан олинган қон зардобларида агглютинация реакцияси кўрсаткичларини ўрганиш.

Материаллар ва услублар. Тадқиқотнинг материали сифатида тажриба ҳайвонларига турли схемалар асосида юборилган *B. anthracis* нинг капсуласиз, авирулент 55-ВНИИВВиМ (Всероссийский научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии)) штаммидан тайёрланган тирик вакцина ва тирик вакцина штаммининг 60°C да 1 соат давомида сувли ҳаммомда фаолсизлантирилган культураси ҳамда тажриба ҳайвонларининг қон зардобидан фойдаланилди.

55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцина ва тирик вакцина штаммини фаолсизлантирилган культурасини Мак-Фарланднинг стандартлари бўйича турли концентрациялари тайёрланиб, тажриба ҳайвонларига (отларга) юборилди.

Гипериммунизация босқичларида буюм ойнасида ва пробиркалардаги агглютинация реакциясида экспериментал сериядаги диагностикадан фойдаланилди.

Олинган натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Куйдиргига қарши 55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцина ва тирик вакцина штаммининг фаолсизлантирилган культурасининг турли концентрациялари тайёрланиб, ҳар хил схемалар асосида юборилган тажриба ҳайвонларидан олинган қон зардобларида антигени титрининг динамикада ўзгариши таҳлил этилди (жадвал).

55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцина билан иммунизация қилинган отларнинг қон зар-

добларида антигени титри иммунизациянинг 14-, 21-, 28-кунларида 1:50 бўлган бўлса, иммунизациянинг 35-, 42-, 49-, 56-кунларида (4,5,6,7-иммунизациялардан кейин) 1:100 эканлиги, айтиб ўтилган даврда 55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцинанинг фаолсизлантирилган культураси билан иммунизация қилинган тажриба ҳайвони (от) қон зардобларида антигени титри бироз юқори, яъни 1:100 ва 1:200 титрларда эканлиги аниқланди.

жадвал

55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцина ва ушбу вакцинанинг фаолсизлантирилган культураси билан иммунизация қилинган тажриба ҳайвонлари (отлар) қон зардобларида антигени титрининг динамикада ўзгариши

Тажриба ҳайвонларининг гуруҳлари	Иммунизация-гача		Антигенларнинг тури ва концентрацияси (иммунизация сони)	Антигени титрининг динамикаси													
				7 - кун		14 - кун		21 - кун		28 - кун		35 - кун		42 - кун		49 - кун	
	А	В		А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В
1- гуруҳ	0	0	55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцинанинг 400 млн.т/о, 400 млн.т/и. (1-иммунизация); 600 млн. т/о,600 млн. т/и. (2);4млрд. т/о, 600 млн. т/и. (3); 6млрд. т/о, 600 млн. т/и.(4); 8 млрд. т/о. (5); 12 млрд. т/о. (6); 25 млрд. концентрацияси т/о. иммунизация қилинди (7).	±	0	+++	1:50	+++	1:50	+++	1:50	+++	1:100	+++	1:100	+++	1:100

2- гу- руҳ	0	0	55-ВНИИВВиМ штамидан тай- ёрланган тирик вакцинанинг фаолсизланти- рилган культу- расининг 400 млн.т/о, 400 млн.т/и. (1-им- мунизация); 600 млн. т/о,600 млн. т/и. (2); 4млрд. т/о, 600 млн. т/и. (3); 6млрд. т/о, 600 млн. т/и.(4); 8 млрд. т/о. (5); 12 млрд. т/о. (6); 25 млрд. концен- трацияси т/о. иммунизация қи- линди (7).	+	0	+++	1:50	+++	1:100	+++	1:100	+++	1:100	+++	1:100	+++	1:200
---------------	---	---	---	---	---	-----	------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------

Изоҳ: А-буюм ойнасида агглютинация реакциясининг натижаси;

В-пробиркаларда кенгайтирилган агглютинация реакциясининг натижаси;

т/и.- тери ичига;

т/о.- тери остига;

жадвалнинг давоми

**55-ВНИИВВиМ штамидан тайёрланган тирик вакцина ва ушбу
вакцинанинг фаолсизлантирилган культураси билан иммунизация
қилинган тажриба ҳайвонлари (отлар) қон зардобларида антитела титрининг
динамикада ўзгариши**

Тажриба ҳайвонларининг гуруҳлари	Иммунизациягача		Антигенларнинг тури ва концентрацияси (иммунизация сони)	Антителанинг динамикаси											
				56 - кун		63 - кун*		70 - кун		77 - кун		84 - кун		Охири (12-) имму- низациядан 29 кун дан кейин (тажри- банинг 113 куни)	
	А	В		А	В	А	В	А	В	А	В	А	В	А	В
1- гуруҳ	0	0	55-ВНИИВВиМ штам- мидан тайёрланган ти- рик вакцинанинг 38 млрд.т/о. (8-иммуни- зация); 52 млрд.т/о. (9); 65 млрд.т/о.(10); 78 млрд.т/о. (11); 126 млрд. концентрацияси т/о. иммунизация қилинди (12-иммунизация).	++	1:100	+++	1:400	+++	1:200	+++	1:200	+++	1:100	++	1:50

2- гуруҳ	0	0	55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцинанинг фаолсизлантирилган культурасининг 38 млрд.т/о. (8-иммунизация); 52млрд.т/о. (9); 65 млрд.т/о.(10); 78 млрд.т/о. (11); 126 млрд. концентрацияси т/о. иммунизация қилинди (12-иммунизация).	+++	1:200	+++	1:400	+++	1:200	+++	1:200	+++	1:100	+++	1:50
----------	---	---	---	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	------

Изоҳ: А-буюм ойнасида агглютинация реакциясининг натижаси;

В-пробиркаларда кенгайтирилган агглютинация реакциясининг натижаси;

т/и.- тери ичига;

т/о.- тери остига;

*- иммунизациядан бир кун олдин, иммунизация куни ва иммунизациядан кейинги кун тажриба ҳайвонларига полиоксидоний препарати юборилган.

Иммунизациянинг 21-, 28-, 49-, 56-кунларида 55-ВНИИВВиМ штаммидан твйёрланган тирик вакцинага нисбатан тирик вакцина штаммининг фаолсизлантирилган культураси билан иммунизация қилинган тажриба ҳайвонининг қон зардобидида антителанинг титри юқори эканлиги аниқланди.

Иммунизациянинг 63-кунида олинган (55-ВНИИВВиМ штаммидан тайёрланган тирик вакцина ва тирик вакцина штаммининг фаолсизлантирилган культурасининг 52млрд. дан концентрацияси тажриба ҳайвонларининг тери остига тўққизинчи иммунизациядан кейин) иккала гуруҳдаги ҳайвонлар қон зардобиди буюм ойнасида ва пробиркаларда кенгайтирилган агглютинация реакциясида текширилганда антителанинг юқори титрдаги кўрсаткичлари кузатилди (1:400).

Иммунизациянинг ушбу босқичида зардобларни агглютинация реакциясида текширилганда антителанинг юқори титрдаги кўрсаткичлари иммунизациядан бир кун олдин, иммуниза-

ция куни ва иммунизациядан кейинги кун тажриба ҳайвонларига полиоксидоний препарати юборилганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Хулосалар:

1. Иммунизациянинг 14-кунидан бошлаб тажриба ҳайвонларида антитела пайдо бўлганлиги кузатилди.

2. Тўққизинчи марта иммунизациядан кейин, яъни иммунизациянинг 63-кунидан бошлаб тажриба ҳайвонларидан олинган қон зардоблари пробиркаларда кенгайтирилган агглютинация реакцияси ёрдамида текширилганда динамикада гуруҳлардаги тажриба ҳайвонлари қон зардобидида антителанинг титри ошганлиги кузатилди.

3. Иммунизациянинг 21-, 28-, 49-, 56-кунларида 55-ВНИИВВиМ тирик вакцинага нисбатан тирик вакцина штаммининг фаолсизлантирилган культураси билан иммунизация қилинган тажриба ҳайвонининг қон зардобидида антителанинг титри юқори эканлиги аниқланди.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Баркова И.А., Липницкий А.В., Барков А.М., Евтеева Е.В. Использование иммуноглобулинов к отдельным вне клеточным антигенам *Bacillus anthracis* СТИ для идентификации сибиреязвенного микроба // Биотехнология,- 2005. -№2. -С.91-95.
2. Долматов В.Ю., Дробкова А.В., Лютов А.Г., Мальцева О.В., Шевцов А.Н., Боровской Д.В., Елагин Г.Д., Карпова М.В., Вершинина О.А., Блинова Е.А., Шарыгин С.Л. Возможность получения противосибиреязвенного иммуноглобулина человека для внутривенного введения // Проблемы особо опасных инфекций. - 2008. - № 2. - С.39 - 42.
3. Раичич С.Р., Сабурова С.А., Шабейкин А.А., и др. Оценка ситуации по сибирской язве на основе ранжирования территорий по степени риска // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 4. С. 125-132.
4. Силкина М.В., Карцева А.С., Калмантаева О.В., и др. Оценка иммунологической эффективности вакцинации людей против сибирской язвы // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13. № 3 (22). С. 1274-1279.
5. Суслопаров Г.А. К вопросу о путях и механизмах передачи возбудителя сибирской язвы на современном этапе // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 38. № S1-2. С. 196-198.
6. Сущих В.Ю., Канатов Б., Юсупов М.Р. Оценка напряженности иммунитета у животных при применении вакцины против сибирской язвы // 3i: Intellect, Idea, Innovation - интеллект, идея, инновация. 2022. № 2. С. 8-13.
7. Kutmanova A, et al. Human anthrax in Kyrgyz Republic: Epidemiology and clinical features. // J Infect Public Health. 2020 Aug;13(8):1161-1165.
8. Manish M., Shashikala V., Divya K., Parul K., Samer S., Rakesh B., Anthrax prevention through vaccine and post-exposure therapy//Expert Opin Biol Ther.2020. PMID: Dec;20(12): -P.1405-1425.
9. Mizukoshi F, Maeda K, Hamano M, Iwata H, Matsumura T, Kondo T, Sugaira T, 2002. IgG antibody subclass response against equine herpes virus type 4 in horses. Vet. Immunol. Immunopathol 88, 97-101. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]

РЕЗЮМЕ
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ
РЕАКЦИИ АГГЛЮТАЦИИ В ПРОЦЕССЕ
ПОЛУЧЕНИЯ СЫВОРОТКИ ПРОТИВ
ВОЗБУДИТЕЛЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ МЕТОДОМ

Саъдинов Пахлавон Омонович¹, Қосимов
 Одилжон Шодиевич²,
 Ражабов Гулом Хурсанович¹, Сейтназаров
 Мийрибек Махсетович¹

Национальный научно-исследовательский
 институт Биофармацевтики¹,
 Республиканский центр профилактики
 чумы²

m.seytnazarov@kiut.uz,
miyirbektmikro@gmail.com

Ключевые слова: сибирская язва, *B. anthracis*, вакцина, антиген, сыворотка, реакция агглютинации, антитела.

Статья посвящена изучению динамики показателей реакции агглютинации в процессе получения от экспериментальных животных (лошадей) специфической иммун-сыворотки, нейтрализующий возбудителя сибирской язвы и его токсин.

Для гипериммунизации использовали антигены, приготовленные на основе живого штамма вакцины *B. anthracis*. Из вакцинного штамма *B. anthracis* были приготовлены антигены разного концентраций и вводились животным в поэтапно увеличивающихся дозах в ходе эксперимента.

Ответную реакцию на антигены, введенные на этапах гипериммунизации и титр антител оценивали на предметном стекле (качественный показатель) и в пробирках методом реакции агглютинации (количественный показатель).

На 21, 28, 49 и 56 дни иммунизации было установлено, что титр антител в сыворотке экспериментальных животных, иммунизированных инактивированным культуральным антигеном, был выше, чем титр антител против антигена подготовленного на основе живого вакцинного штамма

SUMMARY
DYNAMICS OF AGGLUTINATION
REACTION INDICATORS IN THE
PROCESS OF OBTAINING SERUM
AGAINST THE ANTHRAX AGENT BY AN
EXPERIMENTAL METHOD

Sadinov Pakhlavon Omonovich¹,
 Kosimov Odiljon Shodiyevich²,
 Rajabov G'ulom Khursanovich¹,
 Seytnazarov Miyribek Makhsetovich¹

National scientific-research institute of
 biopharmaceuticals¹, Republican center for
 plague prevention²

m.seytnazarov@kiut.uz,
miyirbektmikro@gmail.com

Keywords: anthrax, *B. anthracis*, vaccine, antigen, serum, agglutination reaction, antibody.

The article is devoted to studying the dynamics of agglutination reaction indicators during the process of obtaining from experimental animals (horses) specific serum containing immunoglobulin neutralizing the anthrax pathogen and its toxin (at the stages of immunization).

For hyperimmunization, antigens prepared on the basis of a live vaccine strain of *B. anthracis* were used. Antigens of various concentrations were prepared from vaccine strain of *B. anthracis* and administered to animals in gradually increasing doses during the experiment.

During the hyperimmunization stages, the response to the antigens administered and the antibody titer were assessed both on the slide (qualitative indicator) and by the agglutination reaction method in test tubes (quantitative indicator).

On days 21, 28, 49, and 56 of immunization, it was found that the serum antibody titer of experimental animals immunized with inactivated culture antigen was higher than that of the live vaccine antigen prepared from strain

УДК 616.441-006.6:612.017.1

ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Обзор литературы)

Сулайманов Дилшод Абдирахимович^{1,2} - [ORCID](#)
Сабилов Джахонгир Рузиевич^{2,3} - [ORCID](#)

¹Международный медицинский университет «Central Asian Medical University»,
Фергана, Узбекистан,

²Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан,

³Ташкентский Государственный Медицинский Университет, НМЦ Ташкент,
Республика Узбекистан

dsulaymonov87@gmail.com

Ключевые слова: рак щитовидной железы; опухолевое иммунное микроокружение; цитокины; интерлейкины; PD-1/PD-L1; опухоль-ассоциированные макрофаги; иммунные биомаркеры; прогноз

ВВЕДЕНИЕ. Иммунная система участвует во всех этапах канцерогенеза – от элиминации трансформированных клеток до отбора клонов, способных избежать иммунного надзора. Современная концепция “иммуноредактирования” рассматривает опухоль не как изолированную массу, а как экосистему, в которой опухолевые, иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки обмениваются контактными и растворимыми сигналами [1]. Рак щитовидной железы (РЩЖ) представляет особенно важную модель: высокодифференцированные опухоли часто имеют индолентное течение, тогда как низкодифференцированные и анапластические формы демонстрируют быстрое накопление геномных нарушений, дедифференцировку и выраженную перестройку иммунного микроокружения [2–9].

В научной литературе нередко под-

чёркивается диагностический потенциал интерлейкинов, однако сывороточным цитокинам иногда приписывается более высокая клиническая ценность, чем позволяет существующая доказательная база. На сегодняшний день иммунологическая оценка не превосходит стандартизированную клинико-морфологическую стратификацию и не заменяет её. Более корректно рассматривать иммунные показатели как потенциальный дополнительный слой информации, особенно при прогнозировании агрессивности, радиойодной рефрактерности и ответа на системную терапию.

Рост числа одноклеточных, пространственных и мультиомных исследований значительно расширил представление о гетерогенности опухоли-инфильтрирующих клеток. Одновременно клинические испытания ингибиторов PD-1 показали, что биологи-

ческая привлекательность мишени не гарантирует высокой частоты ответа, а экспрессия PD-L1 сама по себе является несовершенным предиктором [10–16]. Это требует строгого разделения гипотез, ассоциаций и валидированных клинических маркеров.

Цель. Критически обобщить современные данные о клеточном и цитокиновом составе иммунного микроокружения РЩЖ, определить потенциальные механизмы прогрессирования и иммунного уклонения, оценить прогностическую ценность иммунных биомаркеров и сформулировать требования к их клинической валидации.

Материал и методы. Выполнен структурированный нарративный поиск публикаций PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и Google Scholar по терминам “thyroid cancer immune microenvironment”, “tumor infiltrating lymphocytes”, “macrophages”, “cytokines”, “interleukins”, “PD-1”, “PD-L1”, “single-cell”, “immunotherapy”, “biomarkers” за период январь 2019 – июнь 2026 года. Дополнительно включены основополагающие более ранние исследования прямой релевантности РЩЖ. При анализе отдельно оценивали: 1) механистические данные клеточных и животных моделей; 2) тканевые ретроспективные когорты; 3) сывороточные исследования; 4) транскриптомные и одноклеточные работы; 5) клинические испытания иммунотерапии. Такой подход позволил избежать переноса результатов, полученных при других опухолях, непосредственно на РЩЖ без соответствующего обоснования.

Иммунное микроокружение как динамическая экосистема. Микроокружение РЩЖ включает опухолевые клетки, фибробласты, сосудистые

и лимфатические эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс, лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, NK-клетки, тучные клетки и миелоидные супрессорные клетки. Их функциональное значение определяется не только количеством, но и пространственным расположением, активационным состоянием, метаболизмом и воздействием опухолевых драйверов [4–12].

Папиллярный РЩЖ часто инфильтрирован иммунными клетками, но “иммунно богатая” опухоль не обязательно имеет благоприятный прогноз. Одновременное присутствие цитотоксических CD8+-клеток, регуляторных Т-клеток (Treg), иммуносупрессивных макрофагов и экспрессии контрольных точек может отражать хроническую, но неэффективную иммунную реакцию. Анализ bulk-транскриптомики усредняет сигналы разных клеток, тогда как одноклеточное секвенирование раскрывает истощённые Т-клеточные клоны, макрофагальные состояния, переходы опухолевых клеток и межклеточные лиганд-рецепторные сети [10–14].

В процессе дедифференцировки и анапластической трансформации увеличиваются геномная нестабильность, пролиферативные сигналы, эпителиально-мезенхимальный переход и иммуносупрессивные взаимодействия. Одноклеточные исследования выявили перестройку миелоидного компартмента, появление агрессивных опухолевых состояний и усиление коммуникации между опухолевыми клетками, макрофагами и фибробластами [13, 14]. Эти данные формируют биологическую основу комбинированной терапии, но пока не являются рутинными диагностическими тестами.

Клеточные компоненты иммунного ответа. CD8+-Т-лимфоциты обеспечивают антиген-специфическую цитотоксичность, однако хроническая антигенная стимуляция, гипоксия и иммунные контрольные точки могут приводить к функциональному истощению. Поэтому высокая плотность CD8+-клеток имеет неодинаковое значение в разных исследованиях: защитный эффект зависит от их локализации, коэкспрессии молекул истощения и баланса с Treg. В отдельных когортах сочетание CD8+-инфильтрации с другими маркерами, включая COX-2, ассоциировалось с риском рецидива, но стандартизированного порога для клинической практики нет [17–19].

Treg (обычно FOXP3+) подавляют эффекторные Т-клетки через IL-10, TGF- β , CTLA-4 и метаболические механизмы. Их накопление может поддерживать иммунную толерантность, однако результаты зависят от метода идентификации и морфологического контекста. NK-клетки способны уничтожать клетки с низкой экспрессией МНС-I, но в опухоли их активность ограничивается TGF- β , гипоксией и истощением.

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM) являются одним из наиболее устойчиво связанных с агрессивностью компонентов РЦЖ. Упрощенная дихотомия M1/M2 не отражает полного спектра состояний, но преобладание репаративно-иммуносупрессивных программ сопровождается секрецией IL-10, TGF- β , VEGF, матриксных протеаз, поддержкой ангиогенеза и инвазии. Высокая макрофагальная плотность особенно характерна для низкодифференцированных и анапластических опухолей и в ретроспективных сериях

ассоциировалась с худшими исходами [18, 20].

Дендритные клетки связывают врожденный и адаптивный иммунитет. Их зрелое состояние поддерживает презентацию антигена, тогда как толерогенный фенотип способствует Treg-ответу. Нейтрофилы и миелоидные супрессорные клетки могут продуцировать активные формы кислорода, аргиназу, протеазы и проангиогенные факторы; периферическое отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) отражает системное воспаление, но неспецифично и зависит от инфекции, лекарств, стресса и сопутствующих заболеваний (таблица 1).

Цитокины и хемокины: механизмы и ограничения. Цитокины действуют в сетях, а не изолированно. Концентрация в сыворотке может отражать продукцию опухолью, иммунными клетками, сопутствующий тиреоидит, инфекцию, ожирение или другие воспалительные состояния. Следовательно, статистически значимое различие между группами не означает достаточной диагностической точности для отдельного пациента.

IL-6 через рецептор IL-6R/gp130 и JAK/STAT3 способен поддерживать пролиферацию, выживание, эпителиально-мезенхимальный переход и иммуносупрессию. Повышенные тканевые или сывороточные уровни описаны при активном заболевании, однако небольшие выборки, различия в анализаторах и смешение морфологических типов ограничивают клиническую интерпретацию [22–24]. IL-8/CXCL8 через CXCR1/2 связан с нейтрофильным рекрутированием, ангиогенезом и инвазией. IL-10 подавляет антиген-презентацию и эффекторный ответ; его тка-

невая экспрессия в отдельных когортах коррелировала с агрессивностью и неблагоприятным прогнозом [20].

Роль IL-17 контекст-зависима. Он может усиливать воспаление, ангиогенез и продукцию IL-1 β /TNF- α , но в отдельных моделях также повышает антигенность опухолевых клеток. Тканевая экспрессия IL-17 ассоциировалась с неблагоприятными характеристиками РЩЖ, однако эти результаты не подтверждают применение IL-17 как самостоятельного сывороточного теста [21]. TGF- β способствует Трег-дифференцировке, фиброзу, эпителиально-мезенхимальному переходу и подавлению NK/Т-клеток.

Хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 рекрутируют CXCR3-положительные лимфоциты и могут отражать IFN-сигналинг. Одновременно хроническая экспрессия CXCL10, индуцируемая онкогенными MAPK-сигналами и воспалительными цитокинами, может сопровождать инвазивный фенотип. CCL2/CCR2 способствует рекрутированию моноцитов и формированию макрофагального компартмента. Поэтому направление эффекта определяется источником сигнала, временной динамикой и клеточным контекстом [4, 5, 23, 24] (таблица 2).

Иммунное уклонение и контрольные точки. PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках связывается с PD-1 на активированных Т-лимфоцитах и снижает их эффекторную функцию. Экспрессия PD-L1 чаще наблюдается при агрессивных молекулярных и морфологических фенотипах, но зависит от антитела, платформы, порогового значения, типа клеток и предшествующей терапии. BRAF V600E и другие онкогенные сигналы могут быть связаны с им-

муносупрессивной транскрипционной программой; сочетание BRAF V600E и TERT-промоторной мутации ассоциировано с более выраженной дисрегуляцией иммунных генов [2, 8, 15, 25].

Опухоль также снижает презентацию антигена, изменяет MHC-I, активирует CTLA-4, LAG-3, TIM-3 и TIGIT, формирует аденозинную и метаболическую супрессию, использует TGF- β и миелоидные клетки. Эти механизмы объясняют, почему блокада одной контрольной точки эффективна не у всех пациентов и почему рациональны комбинации с антиангиогенной, таргетной или локальной терапией.

PD-L1 не должен трактоваться как бинарный универсальный биомаркер. При анапластическом РЩЖ он может поддерживать решение об иммунотерапии в совокупности с клиническим состоянием и молекулярными мишенями, однако отрицательная экспрессия не гарантирует отсутствия ответа, а положительная – не гарантирует его наличия.

Взаимосвязь геномного профиля и иммунного фенотипа. Молекулярный класс опухоли влияет на дифференцировку, антигенность и цитокиновую программу. Папиллярные опухоли BRAF-подобного класса чаще демонстрируют MAPK-активацию, снижение тиреоид-специфических генов и определённые иммуносупрессивные признаки; RAS-подобные опухоли имеют иной транскрипционный ландшафт [2, 3]. При прогрессировании накапливаются нарушения TERT, TP53, PI3K/AKT и генов ремоделирования хроматина, что сопровождается дедифференцировкой и изменением микроокружения [13–15, 31, 32].

Современные работы показывают,

что двойной BRAF V600E/TERT-положительный папиллярный рак имеет не только высокий клинический риск, но и дисрегуляцию иммунных генов [15]. Однако даже статистически устойчивые “иммунные сигнатуры” TCGA часто построены ретроспективно, требуют сложной биоинформатики и не проходят проспективную внешнюю валидацию. Использование таких моделей для решения об иммунотерапии вне исследования преждевременно.

Перспективным является объединение геномного драйвера, мутационной нагрузки, HLA/антиген-презентации, пространственной организации CD8/Treg/TAM и динамических сывороточных показателей. При этом модель должна демонстрировать не только площадь под ROC-кривой, но и добавочную клиническую ценность по сравнению с морфологией, стадией и стандартными маркерами.

Сывороточные маркеры и системное воспаление. Сывороточные цитокины привлекательны доступностью и возможностью динамического измерения. В отдельных работах комбинации интерлейкинов различали активное и неактивное заболевание, а после радикального лечения наблюдалось снижение отдельных медиаторов [22]. Однако концентрации часто близки к пределу обнаружения, зависят от преанализики, циркадных колебаний, инфекции, аутоиммунного тиреоидита, лекарств и метаболического статуса. Повторяемость между лабораториями ограничена.

NLR, отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), системный иммунно-воспалительный индекс и производные показатели легко рассчитываются из общего анализа крови. Метаана-

литические и когортные данные при разных опухолях подтверждают связь с тяжестью заболевания, но для РЩЖ они не обладают достаточной специфичностью, чтобы определять диагноз или объём операции. Их разумная роль – недорогой дополнительный компонент исследовательской модели с обязательной коррекцией на сопутствующее воспаление.

Не следует использовать сывороточный IL-6, IL-10, IL-17 или любую одиночную молекулу для скрининга РЩЖ, решения о биопсии или исключения рецидива. Для мониторинга дифференцированного РЩЖ валидированными остаются тиреоглобулин/антитела к нему в соответствующем клиническом контексте, а для медулярного рака – кальцитонин и РЭА; иммунные показатели могут изучаться только как дополнение.

Иммунотерапия и трансляционное значение биомаркеров. В исследовании KEYNOTE-028 пембролизумаб продемонстрировал ограниченную, но длительную активность у небольшой части пациентов с PD-L1-положительным папиллярным или фолликулярным раком [26]. Более крупная когорта KEYNOTE-158 также показала невысокую общую частоту ответа при дифференцированном РЩЖ, что подтверждает недостаточность PD-L1 как одиночного селекционного критерия [28].

При анапластическом РЩЖ биологическая и клиническая ситуация иная. Ретроспективно-проспективные данные по спартализумабу выявили ответы у части пациентов, включая длительные, особенно в PD-L1-положительных опухолях, хотя исследование не установило универсального предиктора [27]. Рекомендации АТА

подчёркивают необходимость срочного молекулярного тестирования и мультидисциплинарного выбора таргетной, лучевой, хирургической и иммунной стратегии; для дифференцированного РЩЖ системная терапия также должна быть связана с клинической динамикой и молекулярными мишенями [29, 30].

Комбинация ингибиторов контрольных точек с антиангиогенными мультикиназными препаратами, BRAF/MEK-блокадой или другими модуляторами микроокружения имеет рациональное основание, но повышает токсичность и требует контролируемых исследований. Иммунологический биомаркер клинически значим только тогда, когда его использование улучшает выбор терапии и исходы, а не просто коррелирует с агрессивностью.

Оценка клинической готовности иммунных маркеров (таблица 3).

Предлагаемая модель будущих исследований. Научно обоснованное изучение иммунологических факторов прогрессирования рака щитовидной железы должно проводиться в рамках проспективного, предпочтительно многоцентрового исследования с заранее установленными клиническими конечными точками. К числу наиболее значимых исходов следует отнести структурный рецидив, развитие отдалённых метастазов, формирование радиоодной рефрактерности, ответ на системную терапию и опухоль-специфическую выживаемость. Забор биологического материала необходимо

осуществлять до начала лечения, при строгой стандартизации сроков, условий транспортировки, обработки и хранения образцов, с параллельным исследованием опухолевой ткани и периферической крови.

Базовая диагностико-прогностическая панель может включать клинико-морфологические характеристики опухоли, мутации BRAF V600E и промотора TERT, другие значимые молекулярные драйверы, количественную оценку CD8, FOXP3, CD68/CD163 и PD-L1 в опухолевой ткани, показатели NLR и PLR, а также ограниченный набор патогенетически обоснованных цитокинов – IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и TGF- β . Принципиальным условием является разделение выборки на обучающую и независимую валидационную когорты.

Разрабатываемая модель должна оцениваться не только по внутренней статистической значимости, но и по её способности повышать точность прогноза по сравнению с действующей клинико-морфологической стратификацией. Интегрированный иммунно-молекулярный профиль способен обеспечить дополнительную прогностическую ценность по отношению к традиционным клиническим и морфологическим критериям. Такой подход позволяет получить доказательную научную новизну, избежав преждевременного признания отдельных, ещё не валидированных маркеров самостоятельными инструментами клинического решения.

Таблица 1.

Основные клеточные компоненты иммунного микроокружения РЦЖ

Компонент	Противоопухолевые функции	Проопухолевые/иммуносупрессивные функции	Клиническая готовность
CD8+ Т-клетки	Цитотоксичность, IFN- γ , иммунная память	Истощение, PD-1/TIM-3/LAG-3, потеря функции	Тканевой маркер исследовательского уровня; универсального порога нет
Treg (FOXP3+)	Ограничение повреждающего воспаления	IL-10/TGF- β , CTLA-4, подавление эффекторных клеток	Ассоциативный прогностический маркер; методики неоднородны
TAM	Фагоцитоз и презентация антигена в активированных состояниях	Ангиогенез, ремоделирование матрикса, T-cell suppression	Перспективный тканевой маркер и терапевтическая мишень; не стандартизирован
NK-клетки	Уничтожение MHC-I-low клеток	Функциональное подавление TGF- β и гипоксией	Исследовательский маркер
Дендритные клетки	Кросс-презентация и активация Т-клеток	Толерогенный фенотип, поддержка Treg	Исследовательский маркер
Нейтрофилы/MDSC	Острый врожденный ответ	ROS, аргиназа, NETs, ангиогенез, подавление Т-клеток	NLR доступен, но не специфичен; тканевые состояния не стандартизированы

Примечание: MDSC – миелоидные супрессорные клетки; NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TAM – опухоль-ассоциированные макрофаги.

Таблица 2.

Цитокиновые и хемокиновые оси при РЦЖ

Маркер/ось	Основной механизм	Наблюдаемая связь с РЦЖ	Уровень доказательности и ограничение
IL-6-JAK/STAT3	Пролиферация, выживание, ЕМТ, иммуносупрессия	Активное/агрессивное заболевание в отдельных тканевых и сывороточных работах	Малые и неоднородные когорты; не валидирован как самостоятельный тест
IL-8/CXCL8-CXCR1/2	Нейтрофильное рекрутирование, ангиогенез, инвазия	Связь с воспалительным и инвазивным фенотипом	Преимущественно механистические и ассоциативные данные
IL-10	Подавление презентации антигена и Т-клеточного ответа	Тканевая экспрессия связана с агрессивностью и худшим прогнозом	Ретроспективные когорты; сывороточная специфичность низкая
IL-17	Воспаление, ангиогенез; контекст-зависимая иммуномодуляция	Высокая тканевая экспрессия ассоциировалась с неблагоприятными признаками	Противоречивые механизмы; нет клинического порога

Маркер/ось	Основной механизм	Наблюдаемая связь с РЦЖ	Уровень доказательности и ограничение
TGF- β	Treg, EMT, фиброз, подавление NK/T-клеток	Иммуносупрессивное и проинвазивное микроокружение	Широкая биологическая роль снижает опухолевую специфичность
CXCL9/10/11–CXCR3	Рекрутирование лимфоцитов, IFN-ответ	Может отражать иммунную активацию и MAPK-связанное воспаление	Направление эффекта зависит от клеточного источника и времени
CCL2–CCR2	Рекрутирование моноцитов/TAM	Макрофагальная инфильтрация и прогрессирование	Перспективная мишень; клиническая валидация ограничена

Примечание: EMT – эпителиально-мезенхимальный переход. Ассоциация не означает доказанную причинность или готовность маркера к рутинному применению.

Таблица 3.

Трансляционная готовность иммунологических биомаркеров РЦЖ

Подход	Преимущество	Главное ограничение	Текущий статус
Иммуногистохимия PD-L1	Доступна, пространственно привязана к ткани	Разные клоны/пороги; гетерогенность; слабая отрицательная прогностическая ценность	Дополнительный, но не самостоятельный предиктор
CD8/FOXP3/TAM-профиль	Отражает клеточную архитектуру	Нет унифицированного подсчёта и порогов	Исследовательский прогностический инструмент
Сывороточные цитокины	Минимально инвазивны, возможна динамика	Низкая специфичность и межлабораторная воспроизводимость	Не рекомендованы как самостоятельный тест
NLR/PLR/SII	Дёшево и доступно	Сильно зависят от сопутствующих состояний	Дополнительные исследовательские показатели
Bulk-генные сигнатуры	Интегрируют множество путей	Усредняют клетки, риск переобучения	Требуют внешней проспективной валидации
Одноклеточная/пространственная транскриптомика	Высокое клеточное и пространственное разрешение	Стоимость, сложность, отсутствие стандарта	Механистическое исследование; не рутинно
Интегрированная мультимодальная панель	Потенциально наибольшая добавочная ценность	Нужны большие когорты, стандартизация и независимая валидация	Наиболее перспективное направление

Примечание: SII – системный иммунно-воспалительный индекс. “Исследовательский” статус означает отсутствие достаточных оснований для самостоятельного клинического решения.

Заключение. Иммунное микроокружение рака щитовидной железы представляет собой динамическую и неоднородную систему, в которой противоопухолевые механизмы сочетаются с процессами иммунной супрессии и уклонения опухоли от иммунного надзора. С агрессивным течением заболевания наиболее последовательно ассоциируются перестройка макрофагального компартмента, накопление регуляторных и функционально истощённых Т-лимфоцитов, активация оси PD-1/PD-L1 и дисбаланс провоспалительных и иммуносупрессивных цитокинов.

Вместе с тем ни один отдельный тканевой или сывороточный показатель в настоящее время не обладает достаточной клинической валидностью для самостоятельной диагностики, прогнозирования рецидива или выбора лечения. Перспективное направление состоит не в поиске универсального маркера, а в создании воспроизводимых мультимодальных моделей, объединяющих иммунологические параметры с морфологией, стадией, молекулярно-генетическим профилем и динамикой заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31–46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
2. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014; 159(3):676–690. doi:10.1016/j.cell.2014.09.050.
3. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:102. doi:10.3389/fendo.2020.00102.
4. Yin H, Tang Y, Guo Y, Wen S. Immune microenvironment of thyroid cancer. *J Cancer.* 2020;11(16):4884–4896. doi:10.7150/jca.44506.
5. Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
6. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune landscape of thyroid cancers: new insights. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:637826. doi:10.3389/fendo.2020.637826.
7. Shin E, Koo JS. Cell component and function of tumor microenvironment in thyroid cancer. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12578. doi:10.3390/ijms232012578.
8. Varricchi G, Loffredo S, Marone G, et al. The immune landscape of thyroid cancer in the context of immune checkpoint inhibition. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3934. doi:10.3390/ijms20163934.
9. Jaume JC. Thyroid cancer—the tumor immune microenvironment (TIME) over time and space. *Cancers (Basel).* 2025; 17(5):794. doi: 10.3390/cancers17050794.
10. Zheng X, et al. Immune microenvironment in papillary thyroid carcinoma: roles of immune cells and checkpoints in disease progression and treatment. *Front Immunol.* 2024;15:1438235. doi:10.3389/fimmu.2024.1438235.
11. Turner N, et al. Emerging therapeutic options for follicular-derived thyroid cancer in the era of immunotherapy. *Front Immunol.* 2024;15:1369780. doi:10.3389/fimmu.2024.1369780.
12. Du JJ, et al. New insights into the tu-

mor immune microenvironment and immunotherapy of thyroid cancer. *Front Immunol.* 2026;17:1699500. doi:10.3389/fimmu.2026.1699500.

13. Pu W, Shi X, Yu P, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillary thyroid carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12:6058. doi:10.1038/s41467-021-26343-3.

14. Lu L, et al. Anaplastic transformation in thyroid cancer revealed by single-cell transcriptomics. *J Clin Invest.* 2023;133(11):e169653. doi:10.1172/JCI169653.

15. Chindris AMS, et al. BRAFV600E/pTERT double-mutated papillary thyroid cancer is associated with immune gene dysregulation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1440722. doi:10.3389/fendo.2024.1440722.

16. Mohanty A, Afkhami M, Reyes A, et al. Exploring markers of immunoresponsiveness in papillary thyroid carcinoma and future treatment strategies. *J Immunother Cancer.* 2024;12(7):e008505. doi:10.1136/jitc-2023-008505.

17. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The immune landscape of cancer. *Immunity.* 2018;48(4):812–830.e14. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.023.

18. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1069–1074. doi:10.1677/ERC-08-0036.

19. Cunha LL, Marcello MA, Nonogaki S, et al. CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(2):246–253.

20. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S,

et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(2):141–148. doi:10.1007/s00262-016-1924-4.

21. Carvalho DFG, Zanetti BR, Miranda L, et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1925–1931.

22. Martins MB, Marcello MA, Batista FA, et al. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. *Clin Biochem.* 2018;52:1–7. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.10.003.

23. Fallahi P, Ferrari SM, Piaggi S, et al. The paramount role of cytokines and chemokines in papillary thyroid cancer: a review and experimental results. *Immunol Res.* 2018;66(6):710–722.

24. Xi C, Zhang G, Sun Y, et al. Interleukins in thyroid cancer: from basic research to applications in clinical practice. *Front Immunol.* 2020;11:1124. doi:10.3389/fimmu.2020.01124.

25. Angell TE, Lechner MG, Jang JK, et al. BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma is associated with increased programmed death ligand 1 expression and suppressive immune cell infiltration. *Thyroid.* 2014;24(9):1385–1393.

26. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:196. doi:10.1186/s12885-019-5380-3.

27. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2620–2627. doi:10.1200/JCO.19.02727.

28. Oh DY, et al. Efficacy and safety

of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer*. 2023; 129(8):1195–1204. doi:10.1002/cnrc.34657.

29. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337–386. doi:10.1089/thy.2020.0944.

30. Ringel MD, Sosa JA, et al. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with

differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025; 35(8): 841–985. doi: 10.1177/10507256251363120.

31. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052–1066. doi:10.1172/JCI85271.

32. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059–3068. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0373.

REZUME

QALQONSIMON BEZ SARATONI PROGRESSIYASIDA IMMUN MIKROMUHIT VA IMMUNOLOGIK BIOMARKERLAR

**Sulaymonov Dilshod
Abdurahimovich^{1,2}, Sabirov Jahongir
Ruzievich^{2,3}**

¹ «Central Asian Medical University»
xalqaro tibbiyot universiteti, Farg'ona,
O'zbekiston.

² O'zbekiston Respublikasi Fanlar
akademiyasi Inson immunologiyasi va
genomikasi instituti.

³ Toshkent davlat tibbiyot universiteti,
NMTS Toshkent, O'zbekiston Respublikasi.
dsulaymonov87@gmail.com

Kalit so'zlar: qalqonsimon bez saratoni; o'sma immun mikromuhiti; sitokinlar; interleykinlar; PD-1/PD-L1; o'sma bilan bog'liq makrofaglar; immun biomarkerlar; prognoz

Immunologik ko'rsatkichlar klinik-morfologik va molekulyar stratifikatsiyani to'ldirishi, ammo uning o'rnini bosmasligi kerak. To'qimaviy immun arxitektura, periferik yallig'lanish, genomik profil va kasallik dinamikasini birlashtiruvchi panel eng istiqbolli yondashuvdir.

SUMMARY

IMMUNE MICROENVIRONMENT AND IMMUNOLOGICAL BIOMARKERS OF THYROID CANCER PROGRESSION

**Sulaymanov Dilshod
Abdurakhimovich^{1,2}, Sabirov
Dzhakhongir Ruzievich^{2,3}**

¹ International Medical University
"Central Asian Medical University",
Fergana, Uzbekistan.

² Institute of Human Immunology and
Genomics of the Academy of Sciences of the
Republic of Uzbekistan,

³ Tashkent State Medical University, RMC
Tashkent, Republic of Uzbekistan.
dsulaymonov87@gmail.com

Keywords: thyroid cancer; tumor immune microenvironment; cytokines; interleukins; PD-1/PD-L1; tumor-associated macrophages; immune biomarkers; prognosis

Immunological biomarkers should complement rather than replace clinicopathologic and molecular risk stratification. The most credible translational strategy is an externally validated multimodal panel integrating tissue immune architecture, peripheral inflammation, genomic profile and disease dynamics.

УДК: 616-056.257-053.2:616.36-008.5:616.153.915

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Турсунов Бобур Фозилович - [ORCID](#)
Ахмедова Дилафруз Бахадировна - [ORCID](#)

Ташкентский государственный медицинский университет
dakhmedova488@gmail.com

Ключевые слова: *детское ожирение, дислипидемия, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, АЛТ, АСТ, Ташкентская область, город Ташкент.*

Актуальность. Ожирение у детей сопровождается нарушением липидного обмена и функциональными изменениями печени, что повышает риск развития метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени.

Цель исследования. Оценить особенности липидного профиля и активности печёночных ферментов у детей с ожирением, обучающихся в государственных школах Ташкентской области и города Ташкента.

Материал и методы. Обследовано 143 школьника. В венозной крови натощак определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, а также активность АЛТ и АСТ. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты. У детей с ожирением обеих групп выявлено достоверное повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне снижения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Одно-

временно отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ, более выраженное у школьников города Ташкента.

Заключение. Ожирение у детей сопровождается формированием атерогенной дислипидемии и нарушением функционального состояния печени, что требует раннего скрининга и профилактики метаболических осложнений.

Введение. Ожирение у детей и подростков в современном мире перестало быть исключительно эстетической проблемой и рассматривается научным сообществом как одна из ведущих причин раннего формирования тяжёлых метаболических нарушений [1, 2]. Избыточное накопление висцеральной и подкожной жировой ткани выступает не просто как пассивное хранилище энергии, но как активный эндокринный орган, который запускает каскад патологических реакций [3]. Это сопровождается глубокими изменениями липидного обмена: повышением уровня триглицеридов, увеличением концентрации атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и

снижением защитных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, наблюдается нарушение функционального состояния печени, которая начинает не справляться с нагрузкой по утилизации жиров, что приводит к их накоплению в гепатоцитах [4, 5].

Особое клиническое и прогностическое значение в этой цепи патогенеза имеют дислипидемия и повышение активности печеночных ферментов, таких как аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Эти показатели рассматриваются не просто как лабораторные отклонения, а как ранние, доклинические маркеры риска развития системного атеросклероза сосудов и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая у детей может быстро прогрессировать в более тяжелые формы, включая стеатогепатит и фиброз [6, 7]. Раннее выявление этих состояний критически важно для предотвращения инвалидизирующих осложнений во взрослом возрасте.

Степень выраженности этих метаболических сдвигов не является постоянной и во многом детерминирована средовыми факторами. Условия проживания, включая уровень урбанизации, экологическую обстановку и доступность здоровой пищи, а также характер питания (преобладание рафинированных углеводов, насыщенных жиров и фастфуда над клетчаткой и белками) и уровень физической активности (гиподинамия на фоне избытка экранного времени) оказывают существенное влияние на формирование метаболического синдрома [8, 9]. В связи с этим представляет большой научный и практический интерес сравнительное изучение здоровья школьни-

ков, проживающих в разных условиях. Сравнение детей из государственных школ сельской Ташкентской области и столичного города Ташкента позволяет выявить региональные особенности влияния урбанизации на метаболическое здоровье подрастающего поколения, определить ключевые драйверы развития ожирения и разработать адресные профилактические стратегии с учетом социально-экономического и географического контекста.

Цель исследования. Оценить показатели липидного обмена и активности печёночных ферментов у детей с ожирением, обучающихся в государственных школах Ташкентской области и города Ташкента.

Материал и методы исследования. Исследование проведено среди учащихся государственных школ Ташкентской области и города Ташкента. Всего обследовано 143 ребёнка. В группу Ташкентской области включено 59 учащихся, в группу города Ташкента - 84 учащихся.

Диагностика ожирения осуществлялась по возрастнo-половым перцентильным значениям индекса массы тела. В венозной крови, взятой натощак, определяли уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием вариационной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. У детей с ожирением обеих исследуемых групп выявлены достоверные нарушения липидного обмена по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о формировании ранних метаболических изменений, характерных для атерогенной дислипидемии. Изменения затрагивали как уровень общего холестерина и триглицеридов, так и соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеидов.

У школьников Ташкентской области уровень общего холестерина был выше контрольного на 16,6%, триглицеридов - на 51,1%, ЛПНП - на 27,5%, тогда как уровень ЛПВП был снижен на 21,7%. Подобное сочетание изменений свидетельствует о нарушении баланса между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов.

У детей города Ташкента повышение общего холестерина составило 19,4%, триглицеридов - 56,9%, ЛПНП - 30,4 %, а снижение ЛПВП достигало 25,4%. Таким образом, практически все показатели липидного профиля у городской группы были более неблагоприятными по сравнению с детьми Ташкентской области.

У детей города Ташкента повышение общего холестерина составило 19,4%, триглицеридов - 56,9%, ЛПНП - 30,4 %, а снижение ЛПВП достигало 25,4%. Таким образом, практически все показатели липидного профиля у городской группы были более неблагоприятными по сравнению с детьми Ташкентской области.

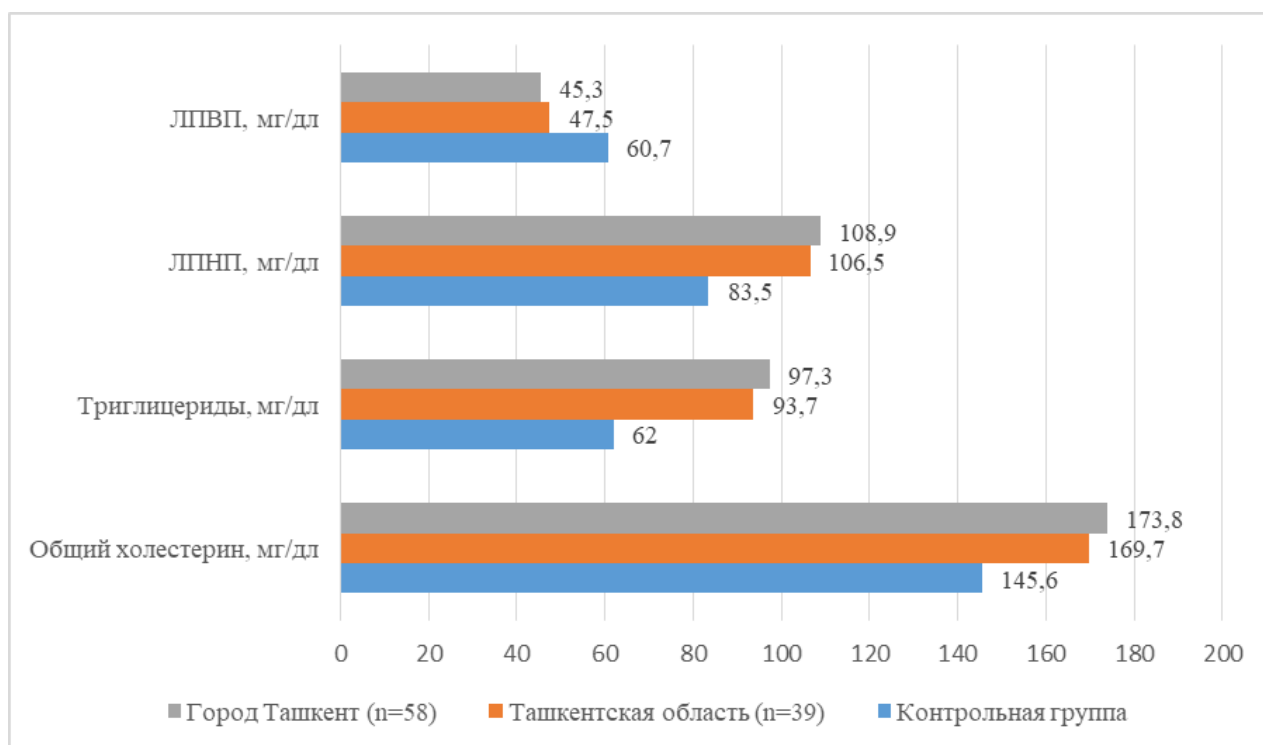


Рисунок 1. Показатели липидного обмена у обследованных детей

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения касались триглицеридов и ЛПНП, которые являются ключевыми компонентами атерогенной дислипидемии. Повышение уровня триглицеридов отражает нарушение утилизации липидов и усиление синтеза липопротеидов очень низкой

плотности в печени, тогда как увеличение концентрации ЛПНП связано с повышенным риском раннего формирования атеросклеротических изменений сосудистой стенки.

Одновременно выявленное снижение уровня ЛПВП имеет важное клиническое значение, поскольку липопротеиды высокой плотности являются

теиды высокой плотности обеспечивают обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень и обладают антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Уменьшение их концентрации у детей с ожирением может свидетельствовать о снижении защитных механизмов липидного обмена и повышении сердечно-сосудистого риска уже в детском возрасте.

Более выраженные нарушения липидного профиля у школьников города Ташкента, вероятно, связаны с особенностями городского образа жизни, включая более низкий уровень физической активности, высокую распространённость гиподинамии, нерегулярное питание и более частое употребление продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и простых углеводов. Эти факторы способствуют формированию избыточной массы тела и усугублению метаболических нарушений.

Полученные данные свидетельствуют о формировании у детей с ожирением атерогенной дислипидемии, характеризующейся повышением атерогенных фракций липидов (общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП) и снижением антиатерогенного холестерина ЛПВП. Подобный липидный профиль рассматривается как один из ранних компонентов метаболического синдрома и ассоциирован с повышенным риском развития артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых забо-

леваний во взрослом возрасте.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что ожирение у детей сопровождается выраженными нарушениями липидного обмена, а наиболее неблагоприятные изменения выявлены у школьников города Ташкента. Это подчёркивает необходимость раннего скрининга дислипидемии у детей с избыточной массой тела, проведения профилактических мероприятий по коррекции питания и повышению физической активности, а также организации регулярного динамического наблюдения за детьми группы высокого метаболического риска.

Исследование активности печёночных ферментов выявило признаки функционального напряжения печени у детей с ожирением обеих исследуемых групп. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) по сравнению с контрольной группой свидетельствует о вовлечении печени в патологический процесс, связанный с избыточным накоплением жировой ткани и метаболическими нарушениями.

У детей Ташкентской области активность АЛТ превышала контрольные значения на 29,3%, а АСТ - на 18,3%. В группе города Ташкента повышение АЛТ составило 40,5%, а АСТ - 17,2%. Таким образом, наиболее выраженные изменения касались активности АЛТ, особенно у школьников города Ташкента.

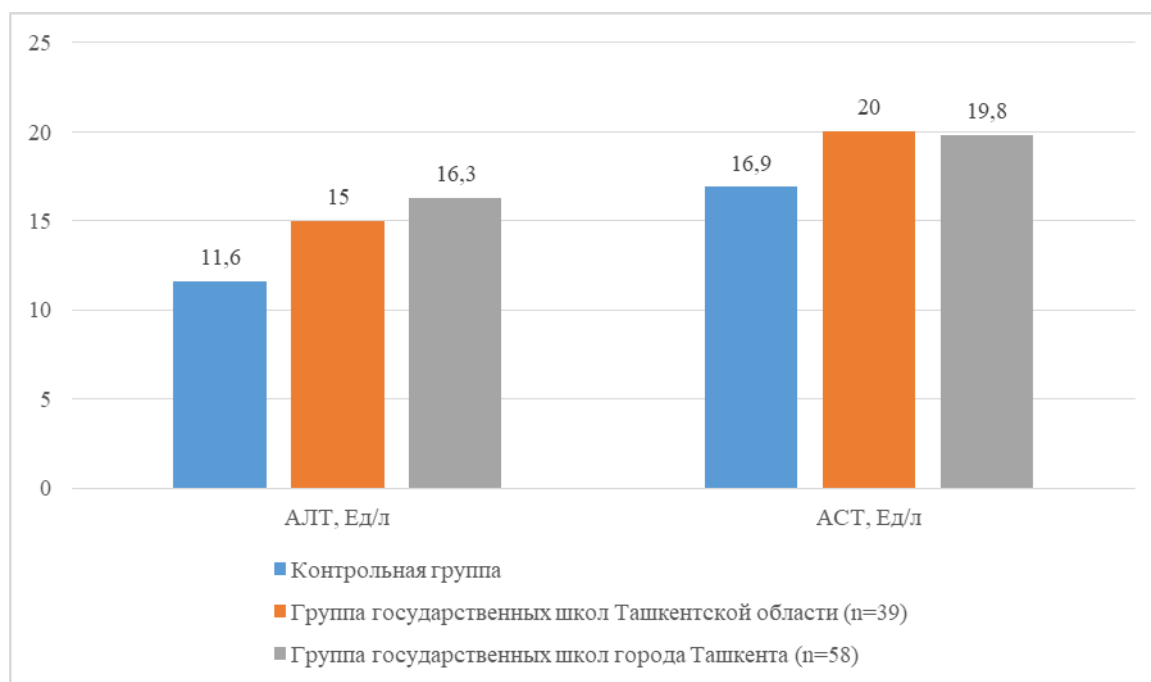


Рисунок 2. Показатели активности печёночных ферментов у обследованных детей

Следует отметить, что АЛТ является более специфичным маркером повреждения гепатоцитов, поскольку данный фермент преимущественно локализуется в клетках печени. Повышение его активности у детей с ожирением может отражать развитие метаболического стресса гепатоцитов, связанного с избыточным поступлением свободных жирных кислот, усилением липогенеза и накоплением жира в печени. Выявленное увеличение АЛТ у школьников города Ташкента указывает на более выраженное функциональное напряжение печени у данной группы детей.

Повышение активности АСТ также свидетельствует о нарушении метаболического состояния печени, однако меньшая выраженность изменений по сравнению с АЛТ позволяет предположить преимущественно метаболический, а не выраженный цитолитический характер поражения. Сочетанное

повышение АЛТ и АСТ рассматривается как ранний лабораторный признак неблагоприятных изменений в печени у пациентов с ожирением.

Полученные результаты согласуются с выявленными ранее нарушениями липидного обмена. Повышение уровня триглицеридов и ЛПНП на фоне снижения ЛПВП создаёт условия для избыточного поступления липидов в печень и формирования жировой инфильтрации гепатоцитов. Известно, что дислипидемия и инсулинорезистентность являются ключевыми патогенетическими факторами развития неалкогольной жировой болезни печени у детей и подростков.

Более выраженное повышение АЛТ у школьников города Ташкента может быть связано с большей распространённостью ожирения, более выраженной дислипидемией и особенностями городского образа жизни, включая

низкую физическую активность, нерегулярное питание и более высокое потребление высококалорийной пищи. Эти факторы способны усиливать метаболическую нагрузку на печень и способствовать прогрессированию жировой инфильтрации.

Важно подчеркнуть, что даже умеренное повышение активности трансаминаз у детей требует клинического внимания, поскольку подобные изменения могут длительное время протекать бессимптомно. Раннее выявление повышения АЛТ и АСТ позволяет своевременно проводить дополнительные методы обследования, включая ультразвуковую оценку печени, мониторинг метаболических показателей и коррекцию факторов риска.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии у детей с ожирением признаков функционального напряжения печени, проявляющихся повышением активности АЛТ и АСТ. Наиболее выраженные изменения выявлены у школьников города Ташкента, что указывает на более высокий риск формирования неалкогольной жировой болезни печени и подчёркивает необходимость регулярного мониторинга печёночных ферментов у детей с ожирением в рамках комплексного метаболического скрининга.

Обсуждение. Результаты исследования подтверждают, что ожирение у детей сопровождается выраженными нарушениями липидного обмена, затрагивающими как атерогенные, так и антиатерогенные фракции липопротеидов. Повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сочетании со снижением холестерина липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) формирует неблагоприятный атерогенный профиль, который рассматривается как один из ранних факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, эндотелиальной дисфункции и атеросклеротических изменений сосудов уже в детском и подростковом возрасте.

Следует отметить, что наиболее выраженные изменения касались триглицеридов и ЛПНП. Повышение уровня триглицеридов отражает нарушение процессов липидного обмена, усиление синтеза липопротеидов очень низкой плотности в печени и снижение эффективности периферической утилизации жиров. Одновременно увеличение концентрации ЛПНП свидетельствует о накоплении атерогенных липопротеидов, способных проникать в сосудистую стенку и инициировать ранние этапы атерогенеза. Подобное сочетание изменений характерно для метаболического синдрома и тесно связано с развитием инсулинорезистентности у детей с ожирением.

Особое внимание заслуживает более выраженное снижение уровня ЛПВП у школьников города Ташкента. ЛПВП обеспечивают обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень и обладают антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Снижение их концентрации может свидетельствовать о снижении защитных механизмов липидного обмена и повышении сердечно-сосудистого риска у городской популяции детей. Более низкие значения ЛПВП у школьников города Ташкента позволяют предположить большую степень нарушения липидного гомеостаза в условиях урбанизированной среды.

Повышение активности АЛТ и АСТ указывает на вовлечение печени в патологический процесс, связанный с ожирением и метаболическими нарушениями. Наиболее выраженное увеличение отмечено для АЛТ, которая является более специфичным маркером повреждения гепатоцитов. Более высокие значения АЛТ у школьников города Ташкента позволяют предположить большую степень метаболического стресса гепатоцитов и более высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени. Даже умеренное повышение активности трансаминаз может отражать начальные стадии жировой инфильтрации печени и требует дальнейшего клинического наблюдения.

Важно подчеркнуть, что выявленные изменения липидного профиля и активности печёночных ферментов взаимосвязаны между собой. Дислипидемия способствует избыточному поступлению свободных жирных кислот в печень, что усиливает внутрипечёночное накопление липидов, развитие стеатоза и функционального напряжения гепатоцитов. В свою очередь, нарушение функции печени может усугублять расстройства липидного обмена, формируя порочный круг метаболических нарушений.

Выявленные различия между школьниками Ташкентской области и города Ташкента, вероятно, обусловлены особенностями образа жизни, характера питания и уровня физической активности. Более высокая доступность высококалорийной пищи, сладких напитков и продуктов быстрого приготовления, а также снижение двигательной активности и увеличение времени, проводимого за электронны-

ми устройствами, могут способствовать более выраженным нарушениям липидного обмена и функции печени у городской популяции детей.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ожирение у детей сопровождается формированием атерогенной дислипидемии и признаками функционального напряжения печени. Более неблагоприятные изменения липидного профиля и активности АЛТ у школьников города Ташкента указывают на большую выраженность метаболических нарушений в данной группе и подчёркивают необходимость раннего скрининга дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени, проведения профилактических мероприятий по коррекции питания, повышению физической активности и динамического наблюдения детей с ожирением.

Заключение.

1. У детей с ожирением выявлено достоверное повышение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП при одновременном снижении уровня ЛПВП.

2. Более выраженные нарушения липидного обмена наблюдались у школьников города Ташкента, что свидетельствует о большей степени атерогенной дислипидемии в данной группе.

3. Повышение активности АЛТ и АСТ подтверждает наличие функционального напряжения печени у детей с ожирением.

4. Наиболее значительное увеличение АЛТ у школьников города Ташкента указывает на более высокий риск формирования неалкогольной жировой болезни печени.

5. Полученные данные обосновыва-

ют необходимость раннего скрининга дислипидемии и функционального состояния печени у детей с ожирением, а также разработки профилактических программ, направленных на коррекцию питания и повышение физической активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Герасимчик О. А. Комплексный подход к диагностике и дальнейшему наблюдению подростков с ожирением и избыточной массой тела: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01. 08 : дис. – б. и., 2020.
2. Tursunov B.F Ahmedova D.B Semirish muammosi va turmush tarzidagi o'zgarishlarning jahon salomatligiga ta'siri // Journal of international scientific research. – 2025.- T. 2.- No. 8 (2025). – с. 402-410
3. Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – №. 3. – С. 282-301.
4. Соловьева В. А. и др. Физиологические аспекты липидного обмена

в условиях Арктической зоны Российской Федерации (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12. – №. 4. – С. 548-558.

5. Geng Y. et al. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? // Hepatology international. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 21-35.

6. Сидоренко Д. В. Биохимические и молекулярно-генетические показатели для диагностики и прогноза паренхиматозной патологии печени.

7. Jack C. R. et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup // Alzheimer's & dementia. – 2024. – Т. 20. – №. 8. – С. 5143-5169.

8. Morales F. et al. Photosynthetic metabolism under stressful growth conditions as a bases for crop breeding and yield improvement // Plants. – 2020. – Т. 9. – №. 1. – С. 88.

9. Гречушкина Н. А., Егорова В. В., Камынина Н. Н. Управление рисками в области здоровья: нерациональное питание. Обзор мировых практик. – 2022.

REZUME

SEMIZLIKKA CHALINGAN BOLALARDA
DISLIPIDEMIYA VA JIGARNING
FUNKSIONAL HOLATI

Tursunov Bobur Fozilovich
Ahmedova Dilafruz Baxadirovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti
dakhmedova488@gmail.com

Kalit soʻzlar: bolalar semizligi, dislipidemiya, umumiy xolesterin, triglitseridlar, PZLP-X, YuZLP-X, ALT, AST, Toshkent viloyati, Toshkent shahri.

Dolzarliligi. Bolalarda semizlik lipid almashinuvining buzilishi va jigarning funksional oʻzgarishlari bilan kechib, metabolik sindrom hamda alkogolsiz yogʻli jigar kasalligi rivojlanish xavfini oshiradi.

Tadqiqot maqsadi. Toshkent viloyati va Toshkent shahridagi davlat maktablarida tahsil olayotgan semizlikka chalingan bolalarda lipid profili va jigar fermentlari faolligining xususiyatlarini baholash.

Material va usullar. Tadqiqotda 143 nafar maktab oʻquvchisi tekshirildi. Och qoriga olingan venoz qonda umumiy xolesterin, triglitseridlar, past zichlikdagi lipoproteidlar xolesterini, yuqori zichlikdagi lipoproteidlar xolesterini, shuningdek ALT va AST faolligi aniqlandi. Natijalar $M \pm m$ koʻrinishida ifodalandi.

Natijalar. Har ikkala guruhdagi semizlikka chalingan bolalarda yuqori zichlikdagi lipoproteidlar xolesterini darajasining pasayishi fonida umumiy xolesterin, triglitseridlar va past zichlikdagi lipoproteidlar xolesterini darajasining ishonchli oshishi kuzatildi. Shu bilan birga, ALT va AST faolligining oshishi qayd etildi, bu oʻzgarishlar Toshkent shahridagi maktab oʻquvchilarida yanada yaqqolroq namoyon boʻldi.

Xulosa. Bolalarda semizlik aterogen dislipidemiya va jigarning funksional holati buzilishi bilan kechadi, bu esa metabolik asoratlarni erta skrining qilish va profilaktika choralarini amalga oshirish zarurligini koʻrsatadi.

SUMMARY

DYSLIPIDEMIA AND LIVER FUNCTIONAL
STATUS IN OBESE CHILDREN

Tursunov Bobur Fazilovich
Akhmedova Dilafruz Bakhadirovna

Tashkent State Medical University
dakhmedova488@gmail.com

Keywords: childhood obesity, dyslipidemia, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, ALT, AST, Tashkent Region, Tashkent City.

Background. Childhood obesity is accompanied by disturbances of lipid metabolism and functional changes in the liver, which increase the risk of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease.

Objective. To evaluate the characteristics of the lipid profile and liver enzyme activity in obese children studying in public schools of Tashkent Region and Tashkent City.

Materials and methods. A total of 143 schoolchildren were examined. Fasting venous blood samples were analyzed for total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, as well as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity. The results were expressed as $M \pm m$.

Results. Obese children in both groups demonstrated a significant increase in total cholesterol, triglycerides, and low-density lipoprotein cholesterol levels against a background of decreased high-density lipoprotein cholesterol levels. Simultaneously, elevated ALT and AST activity was observed, with more pronounced changes in schoolchildren from Tashkent City.

Conclusion. Childhood obesity is associated with the development of atherogenic dyslipidemia and impaired liver functional status, which necessitates early screening and prevention of metabolic complications.

УДК : 616:37-002-06:616.37-008.64-085

СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТ БИЛАН КЕЧУВЧИ ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИ НОАЛКОГОЛ ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

Умаралиев Фарходжон Абдухалимович¹ - [ORCID](#),
Юлдашева Гулчеҳра Рустамовна² - [ORCID](#),
Шамухамедова Дилноза Шоюсуповна³ - [ORCID](#)

*Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти¹
Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази²
Даво гастроэнтерологик клиникаси³
yuldashev.b2012@mail.ru*

Бугунги кунда ошқозон-ичак тизими касалликлари нафақат республика-мизда, балки бутун дунё миқёсида тиббий-ижтимоий муаммолардан бири бўлиб келмоқда. Меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида нораціонал овқатланиш, кам жисмоний фаоллик, зарарли одатлар ва носоғлом турмуш тарзи каби хавф омиллар ошқозон-ичак тизимида метаболик бузилишлар билан боғлиқ касалликларни юзага келтирмоқда. Бу эса ногиронлик кўрсаткичларини ўсишига, хатто ўлим ҳолатларига сабаб бўлмоқда.

Сўнгги йилларда метаболик синдром (МС) - XXI аср пандемиясига айланган десак муболаға бўлмайди. Маълумки, МС – полиморбид ҳолат бўлиб, атеросклероз, семизлик, дислипидемия, артериал гипертензия, 2-тур қандли диабет унинг ажралмас компоненти бўлган. Россия гастроэнтерологлари илмий Жамияти ҳамда Россия гастроэнтерологлари Ассоциацияси тавсияларига кўра, бугунги кунда МС компонентларига ноалкогол жигар ёғли касаллиги ҳамда ошқозон ости бези стеатозид ҳам киритилган. Замонавий тиб-

бий назарияларга кўра ошқозон ости бези стеатозид бугунги кунда ошқозон ости бези ноалкогол ёғли касаллиги деб юритилади [2,3,4].

Ошқозон ости бези ноалкогол ёғли касаллиги (ООБНЁК) жигар ноалкогол ёғли касаллиги (ЖНЁК) билан патогенетик жиҳатдан жуда ўхшаш бўлиб, улар МС фонида ривожланади: тизимли инсулинга резистентлик (ИР), оксидловчи стресс, липидлар аламашинувининг бузилиши ва ҳк. [6,8].

Сўнгги адабиёт маълумотларига кўра, ошқозон ости бези стеатозид ёки ООБНЁК кўпинча ошқозон ости бези (ООБ) экзокрин етишмовчилиги билан бирга кечади. Чунки узоқ вақт давомида ООБ экзокрин етишмовчилиги ривожланиб борса, у албатта эндокрин етишмовчиликка, яъни ИР, 2 тур қандли диабет касаллигига ҳам олиб келади. Бу бир қанча илмий тадқиқот ишларида тасдиқланган [5,7,9].

Демак, ООБ экзокрин етишмовчилигини самарали коррекция қилиш, юқорида кўрсатилган эндокрин бузилишларни олдини олишга замин яратади. Россия гастроэнтерологлари ил-

мий Жамияти клиник тавсияларига кўра, ООБ экзокрин етишмовчилигини даволаш стандартларига ўрин босувчи фермент терапия ва протон помпа ингибиторлари киритилган. Чунки протон помпа ингибиторлари ошқозонда хлорид кислота миқдорини пасайтириб, ошқозон шиллиқ қаватини кислотали агрессив муҳитдан ҳимоя қилади, шу билан бирга ООБга тушадиган зўриқишни пасайтиради ҳамда фермент препаратларини таъсирини оширади [1,3].

Замонавий илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бугунги кунда ООБ экзокрин етишмовчилигини даволашда протон помпа ингибиторлари ўрнига антисекретор препаратларининг янги синфи - калий-конкурент блокаторларини қўллаш мумкин. Калий-конкурент блокаторларининг протон помпа ингибиторларига нисбатан афзаллиги шундаки, ушбу препарат протон насосларини жуда тез блоклайди (бемор биринчи бор қабул қилиши билан), тунги вақтда ҳам ошқозонда секретор фаолиятини пасайтиради, шу билан бирга препаратни қабул қилиш вақти овқатланиш вақтига боғлиқ эмас [2,10].

Тадқиқотнинг мақсади. Сурункали панкреатит билан кечувчи ООБНЁК мавжуд беморларда ўрин босувчи фермент терапия ва калий-конкурент блокаторларини самарадорлигини клиник баҳолаш.

Тадқиқот материали ва усуллари. Тадқиқотга ООБНЁК мавжуд беморлар киритилган. Биз танлаган даволаш усулини самарадорлигини баҳолаш учун тадқиқотга киритилган 60 та бемор тенг 30 тадан икки гуруҳга ажратилди: 1чи гуруҳ (таққослаш гуруҳи) беморлар: минимикросферали панкреатин

(Креон 25 ХБ/3 маҳал/кунига) ва протон помпа ингибиторлари (Рабепразол 40 мг/1маҳал кунига) қабул қилди. 2чи гуруҳ (асосий гуруҳ) беморлар эса минимикросферали панкреатин (Креон 25 ХБ/3 маҳал/кунига) ва калий-конкурент блокаторларини (Вонопразан 10 мг/1маҳал/кунига) қабул қилди. Даволаш курси давомийлиги 21 кунни ташкил этди. Барча беморлардан тадқиқотда иштирок этишлари учун ёзма равишда розилик хати олинди.

Барча беморларга клиник-лаборатор ва инструментал текширувлар (УТТ, ЭГДФС, АЛТ, АСТ, билирубин, ишқорий фосфатаза, ГГТП, холестерин, триглицерид, умумий оқсил, ЗПЛП, ЗЖ-ПЛП, ЗЮЛП) ўтказилган. ООБ экзокрин функциясини аниқлаш мақсадида барча беморларга нажас таҳлили ўтказилган. Стеатореяни текшириш учун умумий копрограмма ва ООБ экзокрин функциясини баҳолаш учун нажасда фекал эластаза (ФЭ) миқдори аниқланди.

Беморларда ФЭ миқдори Эластаза I (ELISA) наборида иммунофермент анализи ёрдамида текширилди. Бунда «ScheBo Biotech» фирмаси тест набори қўлланилди. Тест натижалари қуйидагича баҳоланди: ФЭ миқдори меъёрда 200 дан 500 мкг/г гача бўлиши керак бўлса, ФЭ 100-200 мкг/г бўлса, енгил ва ўрта даражали; ФЭ 100мкг/г ва ундан паст бўлса, оғир даражали панкреатик етишмовчилик деб баҳоланди.

Беморларни клиник текширув натижаларига кўра, қуйидагича клиник симптомлар кузатилди: қоринда оғриқ, диспепсия, қорин дам бўлиши, метеоризм, жиғилдон қайнаши, ич келишининг бузилиши, диарея ёки қабзият, тана вазнини ўзгариши. Қоринда оғриқ синдроми VASH шкаласи бўйича

баҳоланди: яъни интенсивлиги, локализацияси, иррадиацияси, оғриқ харақтери, унинг давомийлиги ҳамда овқат билан боғлиқлиги.

Беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари стандарт сўровнома SF-36 ёрдамида баҳоланди. Абдоминал оғриқ ва диспепсик симптомлар динамикаси қўлланилган даводан олдин ва даволанишдан кейин ушбу сўровнома асосида ўрганилиб, олинган натижалар қайд этилди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Клиник текширувдан олдин барча беморлар (60 та бемор) локализацияси ва интенсивлиги турлича бўлган абдоминал оғриққа шикоят қилган. Уларнинг кўпчилиги овқатдан кейин ёки бир неча соат ўтгандан сўнгги тўш соғасидаги оғриққа (60%), чап ва ўнг қовурға ости соғасидаги оғриққа шикоят қилишган. Деярли барча беморлар қорин дам бўлиши, метеоризмдан (97%) азият чеккан, ич келишининг бузилиши (креаторея, стеаторея, амилерея) ҳам 80% беморда кузатилган. Бундан ташқари деярли барча беморлар ортиқча вазнга эга бўлган. Шу сабабли кўпчилик беморларда (57%) қўшимча гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги кузатилган. Бу касаллиги мавжуд беморлар эса маълумки жиғилдон қайнаши ва кекириш каби диспепсик симптомлардан азият чекади.

Қўлланилган даво натижасида копрограммадаги нейтрал ёғлар миқдори 21чи кунга келиб камайган. 70% беморда ФЭ миқдори меъёрга яқинлашган (14 чи кун 57% га, 21 чи кун 87% га камайган). Айнан шу гуруҳда абдоминал оғриқ синдроми 94% беморда бартараф этилган (14чи кун 58%га 21 чи кун 97% га камайган.). Анъанавий даво усулини олган гуруҳда эса ушбу

кўрсаткичлар 48-55% гача камайган.

ФЭ миқдори ҳам 1 чи гуруҳга (таққослаш гуруҳи) нисбатан 2 чи гуруҳда (асосий гуруҳ) ижобий натижаларни намоён қилган. Даволашдан олдин иккала гуруҳ беморларида қуйидагича кўрсаткичлар: $194,5 \pm 27,3$ (1 чи гуруҳ) мкг/г ва $201,6 \pm 12,8$ мкг/г (2 чи гуруҳ) кузатилган бўлса, даволанишдан сўнг ФЭ миқдори 1 чи гуруҳда $210,3 \pm 17,2$ мкг/г ни, 2 чи гуруҳда эса $256,6 \pm 18,2$ мкг/г ни ташкил қилди ($p > 0,05$).

Беморларни ҳаёт сифати кўрсаткичларини стандарт сўровнома SF-36 ёрдамида баҳолаш натижалари қуйидагича намоён бўлди: асосий тадқиқот гуруҳидаги беморларда ижобий ўзгаришлар яққол ифодаланди, яъни абдоминал оғриқ ва диспепсик симптомлар (жиғилдон қайнаши, кекириш, метеоризм) йўқолди. Оғриқ кўрсаткичи (BP), жисмоний фаоллашув (RF) ва умумий саломатлиги (GH) кўрсаткичлари ижобий натижаларни кўрсатди. Беморларда ҳеч қандай ножўя таъсирлар кузатилмади. Бу эса биз қўллаган янги даволаш усули нақадар самарали эканлигидан далолат беради. Таққослаш гуруҳида эса ҳаёт сифати кўрсаткичлари биров яхшилангани кузатилди, лекин оғриқ ва диспепсик симптомлар (жиғилдон қайнаши, кекириш, метеоризм) бутунлай бартараф бўлмагани қайд этилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, минимикросферали панкреатин ва калий-конкурент блокаторлари бирга комплекс қўлланганда копрограммада ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар динамикаси кузатилди. Наҳасда нейтрал ёғ, ёғ кислоталари миқдори яққол камайди. Бундан ташқари нафақат оғриқ ва диспепсик симптом-

ларни бартараф қилади, балки ООБ экзокрин етишмовчилигини самарали коррекциясида ҳам танлов препарати десак муболаға бўлмайди.

Хулоса.

1. Олинган натижаларга кўра, минимикросферали панкреатин (Креон 25ХБ/3 маҳал/кунига) билан калий-конкурент блокаторлари (Вонопразан 10 мг/кунига)ни қўллаш абдоминал оғриқ ва диспепсик симптомларни бартараф этишда самарали дори воситаси ҳисобланади.

2. ООБ экзокрин етишмовчилигини коррекция қилишда минимикросферали панкреатин (Креон 25ХБ/3 маҳал/кунига) ва калий-конкурент блокаторлари (Вонопразан 10 мг/кунига)ни бирга қўллаш тавсия этилади.

3. Сурункали панкреатит билан кечувчи ООБНЁК мавжуд беморларни ҳаёт сифати кўрсаткичларини яхшилаш учун ўрин босувчи фермент терапияси ва калий-конкурент блокаторларини қўллаш самарали даволаш усули деб баҳоланди.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Губергриц Н.Б. и др. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение //Вестник Клуба панкреатологов. 2019. №. 3. С. 7-22.

2. Ивашкин В.Т. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 23. – №. 1. – С. 66-87.

3. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России - Rotonya M. Carr, MD, Amanke Or-

anu, MD, and Vandana Khungar, MD Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management, MScGastroenterol Clin North Am. 2016 Dec; 45(4): 639–652.

4. Лазебник Л.Б., Ситкин С.И. О работе Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) за 2023 год // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – №. 12 (220). – С. 209-212

5. Ибадова Г.А., Абдумаликов Х.И. Подходы к диагностике острых кишечных инфекций // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии», Ургенч 4-5 апреля 2023, стр.31.

6. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Особенности липидного и углеводного спектра у больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №. 1. – С. 37-39.

7. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. World J Gastroenterol. 2018. 24:2974-83.

8. Kleeff J. et al. Chronic pancreatitis // Nature reviews Disease primers. – 2017. – Т. 3. – №. 1. – С. 1-18.

9. Ибадова Г.А., Максудова Л.М., Ташпулатова Г.А. // Особенности течения острых диарей и постдиарейного синдрома у детей с кишечными паразитами. Журнал проблемы биологии и медицины, 2023, №5 (148), С.64-68

10. Ramkissoon R., Gardner T.B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2019. – Т. 114. – №. 11. – С. 1726-1734.

РЕЗЮМЕ

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ
ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

**Умаралиев Фарходжон Абдухалимович¹,
Юлдашева Гулчехра Рустамовна²,
Шамухамедова Дилноза Шойусуповна³**

*Ферганский медицинский институт
общественного здоровья ¹*

*Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников ²
Гастроэнтерологическая клиника "Даво" ³
yuldashev.b2012@mail.ru*

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, абдоминальная боль.

Для оценки эффективности сочетанного применения заместительной ферментной терапии и калий-конкурентных блокаторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью поджелудочной железы и хроническим панкреатитом было проведено исследование с участием 60 пациентов. В зависимости от схемы лечения они были разделены на две равные группы: основную и группу сравнения. Пациенты основной группы получали заместительную ферментную терапию и калий-конкурентные блокаторы, а пациенты группы сравнения – заместительную ферментную терапию и ингибиторы протонной помпы. Полученные результаты показали, что по сравнению с группой сравнения у пациентов основной группы наблюдалась выраженная положительная динамика клинико-лабораторных показателей, а также значительное улучшение качества жизни.

SUMMARY

**MODERN APPROACH TO THE
TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC
FATTY PANCREAS DISEASE IN
CHRONIC PANCREATITIS**

**Umaraliev Farkhodjon
Abdukhalimovich¹, Yuldasheva
Gulchehra Rustamovna²,
Shamukhamedova Dilnoza
Shoyusupovna³**

*Fergana Medical Institute of Public
Health ¹*

*Center for Professional Skills
Development of Medical Workers ²
Davo Gastroenterology Clinic ³
yuldashev.b2012@mail.ru*

Keywords: non-alcoholic fatty pancreas disease, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, abdominal pain.

A study involving 60 patients was conducted to evaluate the efficacy of the combined use of enzyme replacement therapy and potassium-competitive blockers in patients with non-alcoholic fatty pancreas disease and chronic pancreatitis. Based on the treatment regimen, the patients were divided into two equal groups: a study group and a comparison group. Patients in the study group received enzyme replacement therapy and potassium-competitive blockers, while those in the comparison group received enzyme replacement therapy and proton pump inhibitors. The results showed that, compared to the control group, patients in the study group exhibited marked positive changes in clinical and laboratory parameters, as well as significant improvement in quality of life.

УДК. 616.36-002.14:578.891]-936.11-07

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ

Умаров Таир Усманович - [ORCID](#),
Таджиев Ботир Мирхошимович - [ORCID](#)

Ташкентский Государственный Медицинский Университет
г. Ташкент, Узбекистан
umarov_tair@gmail.com

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, HBV, сссDNA, иммунопатогенез, HBsAg, HBV RNA, количественный HBsAg, функциональное излечение, биомаркеры, фиброз печени.

Введение. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), остаётся одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и связанных с ними неблагоприятных исходов во всём мире. Несмотря на значительные успехи в специфической профилактике и противовирусной терапии, HBV-инфекция продолжает обуславливать высокую заболеваемость и смертность вследствие цирроза печени, печёночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Сохраняющаяся высокая распространённость заболевания обуславливает его значимость не только как клинической, но и как глобальной медико-социальной проблемы [1,2,3].

За последние годы представления о патогенезе хронического вирусного гепатита В значительно расширились. Если ранее ведущая роль в прогрессировании заболевания отводилась исключительно активной репликации вируса и выраженности цитолитиче-

ского синдрома, то современные исследования свидетельствуют о значительно большей сложности происходящих процессов. Хроническое течение HBV-инфекции формируется в результате многоуровневого взаимодействия вируса, иммунной системы макроорганизма, генетических особенностей хозяина и механизмов внутриклеточной регуляции. Именно нарушение этого динамического равновесия определяет развитие хронического воспаления, прогрессирование фиброза, формирование цирроза печени и возникновение гепатоцеллюлярной карциномы [6].

Одним из наиболее значимых достижений современной вирусологии стало установление ключевой роли ковалентно замкнутой кольцевой ДНК вируса (сссDNA), которая представляет собой стабильную внутриклеточную форму генетического материала HBV и обеспечивает длительную персистенцию инфекции даже при полном пода-

влении вирусной репликации аналогами нуклеоз(т)идов. Сохранение cccDNA в ядрах инфицированных гепатоцитов объясняет невозможность полной элиминации вируса существующими противовирусными препаратами и определяет высокий риск реактивации инфекции после прекращения лечения или развития иммуносупрессии [8].

Не менее важным открытием последних лет стало понимание роли интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина. Данный процесс не только способствует сохранению продукции HBsAg независимо от активности репликации вируса, но и сопровождается нарушением клеточной регуляции, геномной нестабильностью и повышением риска злокачественной трансформации гепатоцитов. В настоящее время интеграция HBV рассматривается как один из центральных механизмов канцерогенеза при хронической инфекции [8,10].

Современные исследования значительно расширили представления об иммунопатогенезе хронического вирусного гепатита В. Установлено, что прогрессирование заболевания определяется не столько прямым цитопатическим действием вируса, сколько нарушением взаимодействия между врождённым и адаптивным иммунитетом. Длительная антигенная стимуляция приводит к функциональному истощению HBV-специфических Т-лимфоцитов, изменению продукции цитокинов, активации иммунорегуляторных механизмов и формированию хронического воспаления, поддерживающего процессы фиброзирования печени [16,17].

Особое значение приобретает изучение новых вирусологических и имму-

нологических биомаркеров, способных более точно отражать биологическую активность инфекции. Наряду с традиционным определением HBV DNA в клиническую практику постепенно внедряются количественное определение HBsAg, HBcrAg, циркулирующей HBV RNA, показатели иммунной активности, микроРНК и другие молекулярные маркеры. Их комплексное использование существенно расширяет возможности оценки активности cccDNA, прогнозирования эффективности терапии, определения риска реактивации инфекции и достижения функционального излечения [3].

Параллельно происходит переосмысление стратегических целей противовирусной терапии. Если ранее основной задачей лечения считалось длительное подавление вирусной репликации, то в настоящее время ключевой концепцией становится достижение функционального излечения, характеризующегося стойкой утратой HBsAg, глубокой супрессией вирусной активности и восстановлением полноценного противовирусного иммунного ответа. Реализация этой концепции требует разработки новых препаратов, воздействующих не только на репликацию вируса, но и на различные звенья его жизненного цикла, а также на механизмы иммунной регуляции [4,5].

Таким образом, современные представления о хронической HBV-инфекции свидетельствуют, что её прогрессирование определяется сложным взаимодействием вирусных, иммунологических и молекулярных механизмов. Комплексное изучение этих механизмов создаёт основу для совершенствования диагностики, мониторинга, прогнозирования течения хронической

HBV-инфекции и разработки новых персонализированных терапевтических подходов.

Биологические свойства HBV и молекулярные основы персистенции вируса. Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству *Hepadnaviridae* и представляет собой небольшой ДНК-содержащий вирус с выраженным гепатотропизмом. Несмотря на относительно компактный геном размером около 3,2 кб, HBV обладает уникальными биологическими свойствами, обеспечивающими его длительную персистенцию в организме человека и формирование хронической инфекции. Именно особенности жизненного цикла HBV во многом определяют современные представления о механизмах персистенции инфекции, ограничениях существующей терапии и перспективах разработки новых методов лечения [9].

Особенностью HBV является использование обратной транскрипции на одном из этапов репликации. После проникновения вирусной частицы в гепатоцит посредством взаимодействия поверхностного антигена HBsAg с рецептором NTCP вирусный нуклеокапсид транспортируется в ядро клетки. Здесь неполностью двухцепочечная релаксированная кольцевая ДНК (rcDNA) подвергается репарации клеточными ферментами с образованием ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA). Ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA) представляет собой стабильную внутриклеточную форму генетического материала HBV, обеспечивающую длительную персистенцию вируса даже при эффективном подавлении его репликации [11,12,14].

В настоящее время cccDNA рассма-

тривается как центральный молекулярный субстрат хронической HBV-инфекции. В отличие от репликативных форм вируса, количество которых значительно уменьшается на фоне терапии аналогами нуклеоз(т)идов, cccDNA может сохраняться в ядрах гепатоцитов в течение многих лет. Благодаря высокой стабильности и способности к самоподдержанию она остаётся основным резервуаром вируса даже после достижения неопределяемого уровня HBV DNA в сыворотке крови. Именно этим объясняется возможность реактивации инфекции после прекращения лечения или развития иммуносупрессии [14].

Следует подчеркнуть, что современные противовирусные препараты практически не оказывают прямого влияния на пул cccDNA. Аналоги нуклеоз(т)идов эффективно подавляют активность вирусной полимеразы и препятствуют образованию новых вирусных частиц, однако уже существующая cccDNA продолжает функционировать как матрица для синтеза вирусных транскриптов. Это обстоятельство является одной из главных причин невозможности достижения стерилизующего излечения при использовании современных схем терапии [11,15].

Дополнительное значение в поддержании хронической инфекции имеет интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина. В отличие от образования cccDNA данный процесс не является обязательным этапом жизненного цикла вируса, однако его частота возрастает по мере длительности инфекции и прогрессирования заболевания. Интегрированные последовательности HBV способны сохраняться в геноме гепатоцитов неопределённо долго,

обеспечивая продукцию отдельных вирусных белков, прежде всего HBsAg, даже при отсутствии активной репликации вируса. Следовательно, высокий уровень HBsAg не всегда отражает продолжающуюся репликацию HBV, что существенно ограничивает диагностическую ценность его качественного определения [12].

Таким образом, персистенция HBV обусловлена сочетанным действием нескольких взаимосвязанных молекулярных механизмов. Длительное со-

хранение cccDNA, интеграция вирусной ДНК, эпигенетическая регуляция, продукция вирусных белков и способность вируса уклоняться от иммунного надзора формируют единую систему, обеспечивающую хроническое течение инфекции и её устойчивость к современной терапии. Именно поэтому перспективные терапевтические стратегии ориентированы на одновременное воздействие на несколько звеньев жизненного цикла HBV [15].

Таблица 1.

Основные молекулярные механизмы персистенции вируса гепатита В

Механизм	Биологическая роль	Клиническое значение	Потенциальная терапевтическая мишень
cccDNA	Долговременное хранение вирусного генома	Основной резервуар HBV, риск реактивации	Элиминация или функциональная инактивация cccDNA
Интеграция HBV DNA	Встраивание вирусной ДНК в геном гепатоцита	Длительная продукция HBsAg, канцерогенез	Геномное редактирование, таргетные технологии
HBx	Регуляция транскрипции вируса и клеточных сигнальных путей	Поддержание активности cccDNA, онкогенный потенциал	Ингибиторы HBx
HBc (капсид)	Формирование капсида и транспорт вирусного генома	Репликация вируса и образование новых копий cccDNA	Модуляторы сборки капсида (Capsid Assembly Modulators)
Эпигенетическая регуляция cccDNA	Контроль вирусной транскрипции	Определяет активность хронической инфекции	Эпигенетические препараты
Иммунное уклонение	Подавление врождённого и адаптивного иммунитета	Персистенция инфекции и хронизация	

Иммунопатогенез хронической HBV-инфекции. В течение последних десятилетий представления об иммунопатогенезе хронической HBV-инфекции существенно расширились благодаря развитию молекулярной им-

мунологии и вирусологии. Если ранее повреждение печени связывали преимущественно с прямым воздействием вируса на гепатоциты, то в настоящее время убедительно доказано, что HBV практически не обладает выраженным

цитопатическим эффектом. Основной объём повреждения печёночной ткани обусловлен иммуноопосредованными механизмами, развивающимися в ответ на длительную персистенцию вируса. Следовательно, тяжесть заболевания определяется не столько интенсивностью вирусной репликации, сколько характером взаимодействия между вирусом и иммунной системой хозяина.

Исход первичного инфицирования HBV во многом зависит от эффективности врождённого иммунного ответа. В норме проникновение вируса сопровождается активацией клеток врождённого иммунитета, включая клетки Купфера, дендритные клетки, NK-клетки и NKT-лимфоциты, которые индуцируют продукцию интерферонов I и III типов, провоспалительных цитокинов и хемокинов. Эти медиаторы ограничивают распространение вируса и обеспечивают активацию адаптивного иммунитета.

Однако HBV обладает уникальной способностью длительное время избегать раннего иммунного распознавания. В литературе этот феномен получил название *stealth virus* («скрытый вирус»). Вирус эффективно подавляет активацию внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за продукцию интерферонов, снижает экспрессию рецепторов врождённого иммунитета и препятствует полноценной активации антигенпрезентирующих клеток. В результате формируется ослабленный ранний противовирусный ответ, создающий условия для персистенции HBV и хронизации инфекции [16,17].

Особую роль в контроле HBV-инфекции играют NK-клетки. На ранних

этапах заболевания они обеспечивают лизис инфицированных гепатоцитов и продукцию интерферона- γ , усиливающего противовирусную защиту. Вместе с тем при длительной персистенции вируса происходит функциональная перестройка NK-клеток. Усиливается продукция иммунорегуляторных цитокинов, снижается цитотоксическая активность и нарушается взаимодействие с Т-лимфоцитами, что способствует формированию иммунной толерантности [23].

Решающая роль в элиминации HBV принадлежит адаптивному иммунитету. При благоприятном течении инфекции формируется мощный поликлональный ответ CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов, сопровождающийся продукцией большого количества противовирусных цитокинов и эффективным уничтожением инфицированных гепатоцитов. Именно выраженный Т-клеточный ответ определяет выздоровление после острой инфекции.

Совершенно иная иммунологическая картина наблюдается при хроническом гепатите В. Длительная антигенная стимуляция приводит к постепенному развитию феномена функционального истощения Т-лимфоцитов (*T-cell exhaustion*), который признан одним из ключевых механизмов персистенции HBV. Истощённые CD8⁺-лимфоциты утрачивают способность к эффективной пролиферации, снижается их цитотоксическая активность и продукция интерферона- γ , фактора некроза опухоли α и интерлейкина-2. Одновременно возрастает экспрессия ингибирующих рецепторов, включая PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 и TIGIT, ограничивающих развитие полноценного противовирусного иммунного ответа.

Особое значение имеет сигнальная система PD-1/PD-L1. Постоянная экспрессия PD-1 на поверхности HBV-специфических Т-лимфоцитов приводит к подавлению их функциональной активности и формированию иммунной толерантности. Поэтому модуляция сигнального пути PD-1/PD-L1 рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений разработки новых методов иммунотерапии хронической HBV-инфекции.

Наряду с нарушением клеточного иммунитета при хроническом гепатите В изменяется функциональная активность В-лимфоцитов. Несмотря на сохранение продукции антител к отдельным вирусным антигенам, специфический гуморальный иммунитет остаётся недостаточным для полной

элиминации вируса. В последние годы показано, что HBV способен вызывать формирование функционально истощённых В-клеток, характеризующихся снижением продукции высокоаффинных нейтрализующих антител и нарушением формирования иммунологической памяти.

Значительную роль в хронизации инфекции играют регуляторные Т-лимфоциты (Treg). Увеличение их количества сопровождается усиленной секрецией интерлейкина-10 и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), обладающих выраженным иммуносупрессивным действием. В результате подавляется активность эффекторных Т-клеток, уменьшается продукция противовирусных цитокинов и поддерживается вирусная персистенция [16].

Таблица 2.

Основные иммунологические механизмы прогрессирования хронической HBV-инфекции

Иммунологический механизм	Основные клетки	Ключевые молекулы	Клиническое значение
Угнетение врождённого иммунитета	Клетки Купфера, дендритные клетки, NK-клетки	IFN-I, IFN-III	Недостаточный ранний контроль инфекции
Истощение CD8 ⁺ Т-лимфоцитов	CD8 ⁺ Т-клетки	PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, TIGIT	Персистенция вируса
Активация Treg	Treg	IL-10, TGF- β	Иммунная толерантность
Дисфункция В-лимфоцитов	В-клетки	Анти-HBs, иммунная память	Недостаточная нейтрализация вируса
Хроническое воспаление	Макрофаги, Т-клетки	TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17	Прогрессирование фиброза
Иммунометаболические нарушения	Иммунокомпетентные клетки	ROS, митохондриальная дисфункция	Поддержание хронического воспаления и прогрессирование поражения печени

Не менее важным компонентом иммунопатогенеза является хроническое воспаление низкой интенсивности. Постоянная активация клеток врождённого и адаптивного иммунитета сопровождается устойчивой продукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 и IFN- γ . Длительное существование подобного цитокинового профиля приводит к активации звёздчатых клеток печени, нарушению процессов регенерации, ремоделированию внеклеточного матрикса и постепенному развитию фиброза.

В последние годы активно изучается роль иммунометаболических нарушений в прогрессировании хронической HBV-инфекции. Изменение энергетического обмена иммунокомпетентных клеток сопровождается митохондриальной дисфункцией, усилением оксидативного стресса и накоплением активных форм кислорода. Эти процессы дополнительно поддерживают хроническое воспаление и способствуют прогрессированию структурных изменений печени [17,18,19].

Таким образом, современная концепция иммунопатогенеза хронического вирусного гепатита В основана на представлении о многоуровневом нарушении иммунной регуляции. Персистенция вируса сопровождается одновременным подавлением врождённого противовирусного ответа, истощением HBV-специфических Т-лимфоцитов, функциональной дисфункцией В-клеток, активацией регуляторных иммунных механизмов и формированием хронического воспаления. Именно совокупность этих процессов определяет прогрессирование заболевания, развитие фиброза печени и повышение

риска гепатоцеллюлярной карциномы [20,21].

Молекулярно-патогенетические механизмы прогрессирования хронического вирусного гепатита В. Прогрессирование хронической HBV-инфекции представляет собой сложный многофакторный процесс, в основе которого лежит взаимодействие вирусных, иммунологических и молекулярно-клеточных механизмов. Повреждение печени развивается не вследствие прямого цитопатического действия HBV, а в результате длительно существующего иммунного воспаления, сопровождающегося нарушением процессов клеточной регенерации, ремоделированием внеклеточного матрикса и постепенным формированием фиброза. Таким образом, хроническая HBV-инфекция представляет собой результат сложного взаимодействия вирусных факторов и нарушений иммунной регуляции. Совокупность этих процессов определяет прогрессирование заболевания, формирование фиброза печени и повышение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [13,15].

Хроническое воспаление как основной фактор прогрессирования заболевания. Персистенция HBV сопровождается длительной активацией иммунокомпетентных клеток печени. В условиях постоянной антигенной стимуляции клетки Купфера, моноциты, макрофаги и инфильтрирующие лимфоциты начинают продуцировать широкий спектр провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-17, а также интерферон- γ . Длительное сохранение подобного цитокинового профиля поддерживает

хроническое воспаление даже при относительно низкой вирусной нагрузке.

Особое значение имеет IL-6, который рассматривается не только как медиатор воспаления, но и как один из факторов канцерогенеза. Активация сигнального пути JAK/STAT3 способствует усилению клеточной пролиферации, снижению апоптоза и формированию условий для опухолевой трансформации гепатоцитов.

Одновременно TNF- α и IL-1 β индуцируют экспрессию молекул адгезии, усиливают миграцию воспалительных клеток в печёночную ткань и поддерживают хроническую инфильтрацию паренхимы печени. В результате воспалительный процесс приобретает самоподдерживающийся характер [17,18].

Активация печёночных звёздчатых клеток (hepatic stellate cells, HSCs) развитие фиброза. Центральным звеном прогрессирования хронического HBV-индуцированного поражения печени является активация звёздчатых клеток (hepatic stellate cells, HSC). В физиологических условиях эти клетки находятся в состоянии покоя и участвуют преимущественно в метаболизме витамина А. Однако под воздействием хронического воспаления они трансформируются в миофибробластоподобные клетки, активно синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса.

По мере прогрессирования заболевания нарушается баланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Повышенная экспрессия тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) приводит к снижению активности матриксных металлопротеиназ (MMP), вследствие чего происходит накопление коллагена и постепенное

формирование фиброзной ткани.

Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция. Одним из важных механизмов прогрессирования хронической HBV-инфекции является развитие оксидативного стресса. Хроническое воспаление сопровождается избыточным образованием активных форм кислорода (ROS), нарушением работы митохондрий и повреждением клеточных мембран.

Особое место в этих процессах занимает белок HBx, способный нарушать функцию митохондрий, изменять проницаемость их мембран и усиливать образование свободных радикалов. В результате развивается повреждение липидов, белков и ДНК, что сопровождается снижением жизнеспособности гепатоцитов и активацией процессов апоптоза [15].

Длительное существование оксидативного стресса также способствует эпигенетическим изменениям, накоплению генетических мутаций и усилению канцерогенного потенциала хронической инфекции [29].

Эпигенетические механизмы прогрессирования заболевания. За последние годы установлено, что течение хронического вирусного гепатита В определяется не только количеством вируса, но и особенностями эпигенетической регуляции экспрессии генов как вируса, так и клетки хозяина.

Изменения ацетилирования и метилирования гистонов, модификации структуры хроматина, а также нарушение экспрессии микроРНК способны существенно изменять активность воспалительных процессов, скорость формирования фиброза и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [20,21].

Особое внимание уделяется микроРНК-122, микроРНК-21, микроРНК-29 и микроРНК-146а, участвующим в регуляции воспалительных реакций, фиброгенеза и клеточной пролиферации. Изменение уровня их экспрессии рассматривается как один из перспективных молекулярных маркеров прогрессирования заболевания [22].

Молекулярные механизмы канцерогенеза. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы при хронической HBV-инфекции представляет собой результат длительного накопления молекулярных нарушений.

Наиболее значимыми механизмами считаются: интеграция HBV DNA в геном гепатоцитов; хроническое воспаление; оксидативный стресс; нарушение процессов репарации ДНК; эпигенетические изменения; постоянная регенерация печёночной ткани.

Белок HBx способен взаимодействовать с многочисленными клеточными белками, включая p53, β -catenin, NF- κ B и STAT3, что приводит к нарушению контроля клеточного цикла, снижению эффективности репарации ДНК и усилению пролиферации клеток [13,14,15].

Дополнительное значение имеет хроническая регенерация печени. Постоянная гибель и замещение гепатоцитов сопровождаются увеличением числа клеточных делений, что существенно повышает вероятность накопления соматических мутаций и возникновения злокачественного клона.

Таким образом, гепатоцеллюлярная карцинома при хроническом вирусном гепатите В является закономерным итогом длительного взаимодействия вирусных, иммунологических и молекулярных факторов.

Таблица 3.

Основные молекулярные механизмы прогрессирования хронического вирусного гепатита В

Патогенетический механизм	Основные медиаторы	Биологический эффект	Клиническое значение
Хроническое воспаление	TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17	Персистирующее повреждение печени	Прогрессирование заболевания
Активация HSC	TGF- β , PDGF, Endothelin-1	Синтез коллагена	Формирование фиброза
Нарушение ремоделирования матрикса	MMP, TIMP	Накопление внеклеточного матрикса	Цирроз печени
Оксидативный стресс	ROS, митохондриальная дисфункция	Повреждение ДНК и мембран	Усиление воспаления и канцерогенеза
Эпигенетические изменения	miR-122, miR-21, miR-29, miR-146a	Изменение экспрессии генов	Прогрессирование фиброза
Интеграция HBV DNA	HBx, cccDNA	Геномная нестабильность	Гепатоцеллюлярная карцинома

Современная концепция естественного течения хронической HBV-инфекции: от иммунной толерантности к функциональному излечению

За последние годы представления о естественном течении хронической HBV-инфекции существенно изменились. Традиционная концепция, основанная преимущественно на уровнях HBV DNA, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и наличии HBeAg, постепенно уступает место более сложной модели, учитывающей молекулярные механизмы персистенции вируса, особенности иммунного ответа и состояние внутripечёночной вирусной активности. Современный взгляд рассматривает хроническую HBV-инфекцию как динамический процесс непрерывного взаимодействия вируса и иммунной системы, при котором клинические фазы отражают не статические состояния, а различные этапы иммуновирального равновесия [24,25,26].

Классически выделяют четыре основные фазы хронической инфекции: HBeAg-положительную инфекцию (ранее – иммунная толерантность), HBeAg-положительный хронический гепатит, HBeAg-отрицательную инфекцию (неактивное носительство) и HBeAg-отрицательный хронический гепатит. Однако накопленные данные свидетельствуют, что между этими состояниями отсутствуют чёткие границы, а переходы определяются изменением активности cccDNA, уровнем интеграции вирусной ДНК, выраженностью иммунного ответа и степенью воспалительно-фибротических изменений печени.

Особое внимание в современной литературе уделяется пересмотру по-

нятия «иммунная толерантность». Несмотря на длительное использование этого термина, многочисленные исследования показали, что даже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и нормальной активностью АЛТ в печени могут выявляться воспалительная инфильтрация, активация врождённого иммунитета, признаки начального фиброза и молекулярные изменения, связанные с интеграцией HBV DNA. В связи с этим эксперты предлагают использовать термин **«HBeAg-положительная хроническая инфекция»**, который более точно отражает биологическую сущность данного состояния и не создаёт ошибочного впечатления о полном отсутствии иммунной активности [27,28].

Современные представления также изменили подход к оценке активности инфекции. Если ранее основным критерием считалась концентрация HBV DNA, то сегодня очевидно, что один этот показатель не способен полностью характеризовать состояние пациента. Подавление вирусной репликации может сопровождаться сохранением транскрипционно активной cccDNA, продолжающейся продукцией HBsAg за счёт интегрированной вирусной ДНК и хронической иммунной дисрегуляцией. Именно поэтому комплексная оценка включает количественный HBsAg, HBcrAg, циркулирующую HBV RNA, показатели воспалительной активности, степень фиброза и современные неинвазивные методы оценки печени [30].

Не менее важным изменением стало переосмысление целей противовирусной терапии. В течение многих лет успех лечения ассоциировался с достижением неопределяемого уровня HBV DNA. Однако накопленный кли-

нический опыт показал, что даже при полной вирусологической супрессии сохраняется риск реактивации инфекции, прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Эти наблюдения стали основанием для формирования новой концепции **функционального излечения (functional cure)**.

Под функциональным излечением понимают стойкую потерю HBsAg с появлением или без появления анти-HBs при сохранении глубокой супрессии вирусной репликации и отсутствии клинически значимой активности заболевания после завершения терапии. Следует подчеркнуть, что функциональное излечение не предполагает полного удаления cccDNA или интегрированной вирусной ДНК из организма. Его основой является достижение устойчивого иммунологического контроля над инфекцией, при котором остаточный вирусный резервуар теряет клиническое значение.

Именно поэтому современные исследования всё чаще рассматривают хроническую HBV-инфекцию как заболевание, требующее не только противовирусного, но и иммуномодулирующего воздействия. Разработка новых терапевтических стратегий направлена одновременно на подавление вирусной транскрипции, уменьшение продукции вирусных антигенов, функциональную инактивацию cccDNA и восстановление HBV-специфического иммунного ответа. Такой многоцелевой подход рассматривается как наиболее перспективное направление достижения функционального излечения [25,26].

Изменение представлений о естественном течении хронического гепа-

тита В закономерно привело к пересмотру принципов мониторинга пациентов. Если ранее наблюдение основывалось преимущественно на биохимических и вирусологических показателях, то в настоящее время возрастает значение комплексной оценки молекулярных, иммунологических и неинвазивных биомаркеров. Подобный подход позволяет более точно определить активность заболевания, прогнозировать риск прогрессирования и персонализировать выбор терапевтической тактики [27,28].

Таким образом, современная концепция естественного течения хронической HBV-инфекции отражает переход от упрощённой классификации клинических фаз к пониманию заболевания как непрерывного динамического процесса. Именно интеграция вирусологических, иммунологических и молекулярных данных формирует основу современной персонализированной диагностики, мониторинга и лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом В.

Современные вирусологические, иммунологические и молекулярные биомаркеры хронического вирусного гепатита В. Развитие молекулярной вирусологии и иммунологии существенно изменило подходы к диагностике и мониторингу хронической HBV-инфекции. На протяжении многих лет клиническая оценка заболевания основывалась преимущественно на определении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличии HBeAg и количественном определении HBV DNA. Несмотря на сохраняющуюся диагностическую значимость этих показателей, накопленные данные свидетельствуют, что они не всегда позво-

ляют объективно оценить активность внутрипечёночной инфекции, состояние вирусного резервуара и вероятность прогрессирования заболевания. Это обусловило активный поиск новых биомаркеров, способных более полно отражать вирусологические, иммунологические и молекулярные процессы, происходящие при хроническом гепатите В.

Количественное определение HBsAg. Одним из наиболее значимых достижений последних лет стало внедрение количественного определения поверхностного антигена вируса (qHBsAg). В отличие от качественного исследования, позволяющего лишь подтвердить наличие инфекции, количественная оценка HBsAg отражает суммарную транскрипционную активность сccDNA и, в определённой степени, экспрессию интегрированной вирусной ДНК [30].

Наиболее информативным qHBsAg оказывается при динамическом наблюдении пациентов. Снижение концентрации HBsAg на фоне терапии ассоциируется с уменьшением транскрипционной активности вируса и рассматривается как один из ранних предикторов функционального излечения. Вместе с тем интерпретация данного показателя требует осторожности, поскольку продукция HBsAg может сохраняться за счёт интегрированных вирусных последовательностей даже при практически полном подавлении репликации HBV.

Следовательно, qHBsAg следует рассматривать не как самостоятельный диагностический критерий, а как важный компонент комплексной оценки активности заболевания.

HBcrAg – интегральный показа-

тель активности вирусного резервуара. Особое место среди современных биомаркеров занимает HBV core-related antigen (HBcrAg), включающий совокупность белков HBcAg, HBeAg и p22cr, имеющих общее происхождение. В отличие от HBV DNA, концентрация HBcrAg значительно теснее коррелирует с транскрипционной активностью сccDNA [31,32].

Многочисленные исследования показали, что высокий уровень HBcrAg ассоциируется с повышенным риском реактивации инфекции после отмены терапии аналогами нуклеоз(т)идов, а также с большей вероятностью прогрессирования заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Именно поэтому HBcrAg рассматривается как один из наиболее информативный суррогатный показатель активности сccDNA.

Несмотря на ограниченную доступность метода в рутинной клинической практике, ожидается, что его применение будет постепенно расширяться по мере внедрения новых терапевтических стратегий, ориентированных на достижение функционального излечения.

Циркулирующая HBV RNA. В последние годы особое внимание исследователей привлекает циркулирующая прегеномная HBV RNA (pgRNA), которая отражает активность транскрипции сccDNA и образование новых вирусных частиц.

В отличие от HBV DNA, уровень циркулирующей HBV RNA может оставаться повышенным даже при полном подавлении вирусной репликации аналогами нуклеоз(т)идов. Это позволяет использовать данный показатель для оценки остаточной активности инфек-

ции, прогнозирования риска вирусологического рецидива после прекращения терапии и мониторинга эффективности новых противовирусных препаратов.

Несмотря на отсутствие международной стандартизации методики определения HBV RNA, большинство исследователей рассматривают её как один из наиболее перспективных биомаркеров ближайшего будущего [33].

МикроРНК как молекулярные биомаркеры. Значительный интерес представляет изучение циркулирующих микроРНК, регулирующих экспрессию генов, связанных с воспалением, фиброзом и канцерогенезом.

Наиболее изученной является miR-122 – печёчно-специфическая микроРНК, принимающая участие в регуляции липидного обмена, воспали-

тельной реакции и процессов регенерации печени. Снижение её экспрессии ассоциируется с прогрессированием фиброза и развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Не менее важное значение имеют miR-21, miR-29, miR-125b, miR-146a и ряд других микроРНК, изменение уровня которых сопровождается активацию звёздчатых клеток печени, усиление продукции коллагена и нарушение иммунной регуляции.

Хотя применение микроРНК пока ограничено преимущественно научными исследованиями, их высокая стабильность в биологических жидкостях и тесная связь с патогенетическими процессами делают их перспективными кандидатами для создания новых диагностических панелей.

Таблица 4

Современные биомаркеры хронической HBV-инфекции

Биомаркер	Что отражает	Клиническое применение	Основные ограничения
HBV DNA	Активную вирусную репликацию	Контроль эффективности терапии	Не характеризует активность ссcDNA
Количественный HBsAg	Транскрипционную активность ссcDNA и интегрированной HBV DNA	Прогноз функционального излечения, мониторинг терапии	Влияние интеграции вирусной ДНК
HBcrAg	Активность внутрипечёчного вирусного резервуара	Прогноз реактивации, оценка активности ссcDNA	Ограниченная доступность
HBV RNA (pgRNA)	Остаточную транскрипцию ссcDNA	Контроль новых методов терапии, прогноз рецидива	Отсутствие международной стандартизации
МикроРНК	Воспаление, фиброз, канцерогенез	Перспективные молекулярные маркеры	Пока преимущественно исследовательское применение
Иммунологические маркеры (PD-1, TIM-3, цитокины)	Степень иммунной дисфункции	Оценка иммунного ответа, прогноз эффективности иммунотерапии	

Иммунологические биомаркеры.

Современные представления о хронической HBV-инфекции свидетельствуют, что оценка вирусологических показателей должна дополняться характеристикой иммунного статуса пациента.

В последние годы активно изучаются уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ), экспрессия иммунных контрольных молекул PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, а также количественные и функциональные характеристики HBV-специфических CD8⁺-лимфоцитов. Совокупность этих показателей позволяет оценивать степень иммунного истощения, вероятность восстановления противовирусного иммунитета и потенциальную эффективность иммуномодулирующей терапии [5].

Особый интерес представляют интегральные иммунологические профили, объединяющие данные о цитокиновом статусе, субпопуляциях лимфоцитов и активности врождённого иммунитета. Предполагается, что именно такие комплексные модели в будущем станут основой персонализированного прогнозирования течения хронической HBV-инфекции.

Комплексная оценка биомаркеров. Накопленные данные убедительно свидетельствуют, что ни один из существующих биомаркеров не способен в полной мере отразить все аспекты хронической HBV-инфекции. HBV DNA характеризует интенсивность вирусной репликации, qHBsAg и HBcrAg позволяют косвенно оценить активность cccDNA, циркулирующая HBV RNA отражает остаточную вирусную транскрипцию, тогда как иммунологические показатели характеризуют состояние противовирусного иммунитета.

Поэтому современная стратегия мониторинга постепенно смещается от использования отдельных лабораторных тестов к интеграции нескольких взаимодополняющих биомаркеров. Именно такой подход обеспечивает наиболее точную оценку активности заболевания, риска прогрессирования, вероятности достижения функционального излечения и выбора оптимальной терапевтической тактики [6].

Современные терапевтические стратегии и перспективы функционального излечения хронической HBV-инфекции. Современная терапия хронической HBV-инфекции направлена на длительное подавление вирусной репликации, предотвращение прогрессирования заболевания и снижение риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на значительный прогресс в лечении хронического вирусного гепатита В, полное устранение инфекции остаётся одной из наиболее сложных задач современной гепатологии. Широкое применение аналогов нуклеоз(т)идов (энтекавира, тенофовира дизопроксилфумарата и тенофовира алафенамида) позволило существенно снизить вирусную нагрузку, уменьшить выраженность воспаления, замедлить прогрессирование фиброза и значительно снизить риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако данные препараты практически не оказывают влияния на внутрипечёночный резервуар cccDNA, вследствие чего прекращение терапии у большинства пациентов сопровождается реактивацией вирусной репликации.

Именно поэтому в последние годы произошёл пересмотр стратегических целей лечения хронической HBV-инфекции. Если ранее основным крите-

рием эффективности считалось достижение неопределяемого уровня HBV DNA, то сегодня приоритетной задачей становится достижение **функционального излечения (functional cure)** – стойкой утраты HBsAg с длительным иммунологическим контролем инфекции после завершения терапии. Такой подход рассматривается как клинически значимая альтернатива полной элиминации вируса, которая в настоящее время остаётся практически недостижимой из-за сохранения cccDNA и интегрированной вирусной ДНК [7].

Современная концепция терапии основывается на многоцелевом воздействии на различные этапы жизненного цикла HBV и восстановлении противовирусного иммунитета. Одним из наиболее перспективных направлений является разработка препаратов, способных снижать транскрипционную активность cccDNA или подавлять продукцию вирусных антигенов. Особый интерес вызывают технологии малых интерферирующих РНК (siRNA) и антисмысловых олигонуклеотидов (antisense oligonucleotides), направленные на деградацию вирусных транскриптов и уменьшение синтеза HBsAg. Предварительные результаты клинических исследований демонстрируют выраженное снижение уровня HBsAg, однако для достижения устойчивого функционального излечения требуется их сочетание с другими терапевтическими подходами [24].

Не менее важным направлением остаётся восстановление HBV-специфического иммунного ответа. В этой связи активно изучаются терапевтические вакцины, агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR), иммуномодуляторы и ингибиторы иммунных контроль-

ных точек. Их применение направлено на преодоление феномена истощения Т-лимфоцитов, восстановление продукции противовирусных цитокинов и формирование устойчивого иммунологического контроля над инфекцией. Вместе с тем использование иммунных чекпойнт-ингибиторов требует особой осторожности ввиду риска чрезмерной активации иммунного ответа и развития иммунопосредованного поражения печени.

Наиболее перспективной в настоящее время считается **комбинированная терапия**, объединяющая препараты прямого противовирусного действия с иммуномодулирующими средствами. Предполагается, что одновременное снижение вирусной антигенной нагрузки и восстановление противовирусного иммунитета позволит существенно повысить вероятность достижения функционального излечения. Именно комбинированный подход сегодня рассматривается как основное направление разработки новых схем лечения хронического вирусного гепатита В [29].

Следует отметить, что наряду с поиском новых лекарственных средств большое значение приобретает персонализация терапии. Использование современных вирусологических, иммунологических и молекулярных биомаркеров позволяет прогнозировать вероятность ответа на лечение, оценивать риск реактивации инфекции и определять оптимальные сроки прекращения терапии. Таким образом, стратегия ведения пациентов постепенно смещается от унифицированных схем к индивидуализированному подходу, учитывающему особенности вируса, иммунного статуса и стадии заболевания.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в лечении хронической HBV-инфекции, достижение функционального излечения остаётся одной из важнейших задач современной гепатологии. Дальнейшее совершенствование терапии, вероятно, будет связано с внедрением комбинированных стратегий, сочетающих прямое противовирусное действие с восстановлением эффективного иммунного контроля над инфекцией.

Заключение. За последние два десятилетия представления о хроническом вирусном гепатите В претерпели существенную эволюцию. Если ранее заболевание рассматривалось преимущественно как следствие активной вирусной репликации, то современные данные свидетельствуют, что его течение определяется сложным взаимодействием вирусных, иммунологических и молекулярно-генетических механизмов. Именно интеграция этих процессов лежит в основе персистенции HBV, прогрессирования фиброза, формирования цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Центральным звеном патогенеза хронической HBV-инфекции остаётся ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), обеспечивающая длительное сохранение вирусного резервуара в гепатоцитах. Одновременно всё большее значение придаётся интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина, эпигенетическим механизмам регуляции экспрессии вирусных и клеточных генов, а также нарушениям врождённого и адаптивного иммунного ответа. Совокупность этих факторов формирует устойчивую иммунную дисрегуляцию, определяющую хроническое течение заболевания даже при эффективном подавлении вирусной репликации.

Развитие современных методов молекулярной диагностики существенно расширило возможности мониторинга хронического вирусного гепатита В. Наряду с определением HBV DNA всё более широкое применение находят количественное определение HBsAg, HBcrAg, циркулирующей HBV RNA, иммунологические показатели и новые молекулярные биомаркеры. Их комплексное использование позволяет значительно точнее оценивать активность внутрипечёночной инфекции, прогнозировать риск прогрессирования заболевания, выбирать оптимальную тактику лечения и контролировать эффективность проводимой терапии.

Перспективы дальнейшего развития гепатологии связаны с внедрением персонализированной медицины, основанной на интеграции клинических данных, современных вирусологических, иммунологических и молекулярных биомаркеров, а также методов мультиомного анализа и искусственного интеллекта. Такой подход позволит не только повысить точность прогнозирования течения хронической HBV-инфекции, но и индивидуализировать выбор терапии для каждого пациента.

Таким образом, современная концепция хронического вирусного гепатита В выходит далеко за рамки традиционного представления о вирусной инфекции печени. Хронический гепатит В следует рассматривать как динамическое мультифакторное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием вируса, иммунной системы и молекулярных механизмов регуляции. Дальнейший прогресс в диагностике и лечении будет зависеть

от успешной интеграции фундаментальных достижений молекулярной биологии, иммунологии, геномики и клинической медицины, что открывает реальные перспективы достижения функционального излечения и дальнейшего улучшения долгосрочного прогноза пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection*. Geneva: WHO; 2024. Электронный ресурс: [WHO, 2024](#)
2. World Health Organization. *Consolidated guidance on hepatitis B and C prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: an implementation handbook for a public health approach*. Geneva: WHO; 2026. Электронный ресурс: [WHO, 2026](#)
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2025. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018. PMID: 40348683. Электронный ресурс: [PubMed](#)
4. Ghany MG, et al. AASLD/IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. Published online November 4, 2025. doi:10.1097/HEP.0000000000001549. PMID: 41186418. Электронные ресурсы: [PubMed](#); [IDSA](#)
5. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM, et al. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology*. 2023; 78(5):1654–1673. doi:10.1097/HEP.0000000000000431. PMID: 37326326. Электронный ресурс: [PubMed](#)
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–1599. doi:10.1002/hep.29800. PMID: 29405329. Электронный ресурс: [PubMed](#)
7. Revill PA, Chisari FV, Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(7):545–558. doi:10.1016/S2468-1253(19)30119-0. PMID: 30981686. Электронный ресурс: [PubMed](#)
8. Revill PA, Tu T, Netter HJ, Yuen LKW, Locarnini SA, Littlejohn M. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(10):618–634. doi:10.1038/s41575-020-0296-6. PMID: 32483273. Электронный ресурс: [PubMed](#)
9. Xia Y, Guo H. Hepatitis B virus cccDNA: formation, regulation and therapeutic potential. *Antiviral Res*. 2020;180:104824. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104824. PMID: 32445656. Электронный ресурс: [PubMed](#)
10. Allweiss L, Dandri M. The role of cccDNA in HBV maintenance. *Viruses*. 2017;9(6):156. doi:10.3390/v9060156. PMID: 28635668. Электронный ресурс: [PubMed](#)
11. Boonstra A, et al. HBV cccDNA: the molecular reservoir of hepatitis B virus infection and a major challenge for curative therapy. 2025. PMID: 39858456. Электронный ресурс: [PubMed](#)
12. Pollicino T, Caminiti G. HBV-integration studies in the clinic: role in the natural history of infection. *Viruses*. 2021;13(2):368. doi:10.3390/v13020368. PMID: 33652619. Электронный ресурс: [PubMed](#)
13. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma

- ma. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S84–S101. doi:10.1016/j.jhep.2016.02.021. PMID: 27084040.Электронный ресурс: [PubMed](#)
14. Andrisani O. Epigenetic mechanisms in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 2021. PMID: 33614973.Электронный ресурс: [PubMed](#)
15. Li D, et al. Hepatitis B viral protein HBx: roles in viral replication, immune regulation and hepatocarcinogenesis. 2024. PMID: 39339838.Электронный ресурс: [PubMed](#)
16. Bertoletti A, Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S71–S83. doi:10.1016/j.jhep.2016.01.026. PMID: 27084039.Электронный ресурс: [PubMed](#)
17. Maini MK, Burton AR. Restoring, releasing or replacing adaptive immunity in chronic hepatitis B. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(11):662–675. doi:10.1038/s41575-019-0196-9. PMID: 31455897.Электронный ресурс: [PubMed](#)
18. Fisicaro P, Barili V, Rossi M, Montali I, Vecchi A, Acerbi G, et al. Pathogenetic mechanisms of T cell dysfunction in chronic HBV infection and related therapeutic approaches. *Front Immunol.* 2020;11:849. doi:10.3389/fimmu.2020.00849. PMID: 32457763. Электронный ресурс: [PubMed](#)
19. Hakim MS, et al. Expressions of inhibitory checkpoint molecules in acute and chronic HBV and HCV infections: implications for therapeutic monitoring and personalized therapy. *Rev Med Virol.* 2020;30(2):e2094. doi:10.1002/rmv.2094. PMID: 31825155. Электронный ресурс: [PubMed](#)
20. Chen Y, Tian Z. HBV-induced immune imbalance in the development of hepatocellular carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 2019;75:105773. doi:10.1016/j.intimp.2019.105773. PMID:31507621. Электронный ресурс: [PubMed](#)
21. Mak LY, Wong DKH, Cheung KS, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Review article: hepatitis B core-related antigen—an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):43–54. doi:10.1111/apt.14376. PMID: 29035003. Электронный ресурс: [PubMed](#)
22. Inoue T, Tanaka Y. Hepatitis B core-related antigen: a novel and promising surrogate biomarker to guide anti-HBV therapy. 2023. PMID: 36891607. Электронный ресурс: [PubMed](#)
23. Adraneda C, et al. A critique and systematic review of the clinical utility of hepatitis B core-related antigen. 2023. PMID: 36586590.Электронный ресурс: [PubMed](#)
24. Zeng G, et al. Utility of novel viral and immune markers in predicting HBV treatment endpoints. 2023. PMID: 37138673.Электронный ресурс: [PubMed](#)
25. Liu S, Zhou B, Valdes JD, Sun J, Guo H. Serum hepatitis B virus RNA: a new potential biomarker for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2019;69(4):1816–1827. doi:10.1002/hep.30325. PMID: 30288797. Электронный ресурс: [PubMed](#)
26. Pawlotsky JM, et al. Virological markers for clinical trials in chronic viral hepatitis. 2024. PMID: 39524203. Электронный ресурс: [PubMed](#)
27. Lok ASF. Toward a functional cure for hepatitis B. *Gut Liver.* 2024. doi:10.5009/gnl240023. PMID: 38533651. PMCID: PMC11249939. Электронные ресурсы: [PubMed](#); [полный текст](#)
28. Kim SW, Yoon JS, Lee M, Cho Y. Toward a complete cure for chronic hepatitis B: novel therapeutic targets for hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(1):17–30. PMID: 34281294.Электронный

ресурсы: [PubMed](#)

29. Yardeni D, Chang KM, Ghany MG. Review article: hepatitis B—current and emerging therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(7):805–819. PMID: 35224760. Электронный ресурс: [PubMed](#)

30. Lam R, Lim JK. Advances in discovery of novel investigational agents for functional cure of chronic hepatitis B: a comprehensive review of phases II and III therapeutic agents. *World J Hepatol.* 2024. PMID: 38577537. Электронный ресурс: [PubMed](#)

SUMMARY

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR-PATHOGENETIC MECHANISMS OF PROGRESSING CHRONIC VIRAL HEPATITIS B: MODERN CONCEPTS AND PROSPECTS OF DIAGNOSIS

Umarov Tair Usmanovich, Tadzhiev Botir Mirkhoshimovich

Tashkent State Medical University,

Tashkent, Uzbekistan

umarov_tair@gmail.com

Keywords: *chronic viral hepatitis B, HBV, cccDNA, immunopathogenesis, HBcrAg, HBV RNA, quantitative HBsAg, functional treatment, biomarkers, liver fibrosis.*

Chronic viral hepatitis B (CVH) remains one of the most significant medical and social problems in modern hepatology. Despite the widespread implementation of preventive vaccination and the use of highly effective nucleoside (t) analogues, hepatitis B virus (HBV) infection continues to be associated with a high risk of liver cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. The primary cause of the chronic course of the disease is the ability of the virus to persist in hepatocytes for a long time as a covalently closed circular DNA (cccDNA), which ensures stable virus replication and the maintenance of the chronic inflammatory process.

The review presents modern data on the molecular-pathogenetic and immunological mechanisms of progression in chronic HBV infection. The features of the virus's life cycle, the role of cccDNA, the integration of viral DNA into the host cell genome, epigenetic regulation of viral activity, and the significance of viral proteins in disrupting cellular homeostasis have been examined.

Special attention is paid to the mechanisms of innate and adaptive immune response, the formation of immunological exhaustion, chronic inflammation, and the activation of fibrogenesis and carcinogenesis processes.

Modern virological, immunological, and molecular biomarkers were analyzed, including quantitative HBsAg, HBcrAg, circulating HBV RNA, microRNA, and immune dysfunction indicators, which determine the prospects for personalized disease monitoring. Modern therapeutic directions are being discussed, focusing not only on suppressing virus replication but also on achieving functional recovery by influencing various stages of the HBV life cycle and restoring antiviral immunity.

A comprehensive understanding of the interaction of viral, immunological, and molecular mechanisms in the progression of chronic HBV infection creates a foundation for improving diagnosis, predicting the course of the disease, and developing new therapeutic strategies.

REZUME

SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT B RIVOJLANISHINING KLINIK-IMMUNOLOGIK VA MOLEKULAR-PATOGENETIK MEKANIZMLARI: TASHXISLASHNING ZAMONAVIY TUSHUNCHALARI VA ISTIQBOLLARI

Umarov Tair Usmanovich, Tadjiev Botir Mirxoshimovich

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekistonumarov_tair@gmail.com

Kalit so'zlar: *surunkali virusli gepatit B, HBV, cccDNA, immunopatogenez, HBcrAg, HBV RNA, miqdoriy HBsAg, funksional davolanish, biomarkerlar, jigar fibrozi.*

Surunkali virusli gepatit B (SVGV) zamonaviy gepatologiyaning eng muhim tibbiy-ijtimoiy muammolaridan biri bo'lib qolmoqda. Profilaktik emlashning keng joriy etilishi va nukleoz (t) idlarning yuqori samarali analoglarini qo'llanilishiga qaramay, gepatit B virusi (HBV) infeksiyasi jigar sirrozi, jigar yetishmovchiligi va gepatotsellyulyar karsinoma rivojlanishining yuqori xavfi bilan bog'liq bo'lib qolmoqda. Kasallikning surunkali kechishining asosiy sababi virusning gepatotsitlarda uzoq vaqt kovalent yopiq halqali DNK (cccDNA) ko'rinishida saqlanish qobiliyatidir, bu esa virusning barqaror replikatsiyasini va surunkali yallig'lanish jarayonining davom etishini ta'minlaydi.

Sharhda surunkali HBV infeksiyasi rivojlanishining molekulyar-patogenetik va immunologik mexanizmlari haqidagi zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. Virus hayot siklining o'ziga xos xususiyatlari, cccDNA ning roli, virus DNKsining xo'jayin hujayra genomiga integratsiyasi, virus faolligining epigenetik boshqarilishi, shuningdek, hujayra gomeostazining buzilishida virus

oqsillarining ahamiyati ko'rib chiqilgan. Tug'ma va adaptiv immun javob mexanizmlari, immunologik zaiflashish, surunkali yallig'lanishning shakllanishi, fibrogenez va kanserogenez jarayonlarining faollashuviga alohida e'tibor qaratilgan. Zamonaviy virusologik, immunologik va molekulyar biomarkerlar, jumladan miqdoriy HBsAg, HBcrAg, aylanib yuruvchi HBV RNA, mikroRNK va kasallikni shaxsiy monitoring qilish istiqbollari belgilaydigan immunitet disfunktsiyasi ko'rsatkichlari tahlil qilingan. Davolashning nafaqat virus replikatsiyasini to'xtatishga, balki HBV hayot siklining turli bosqichlariga ta'sir ko'rsatish va virusga qarshi immunitetni tiklash orqali funksional davolanishga erishishga qaratilgan zamonaviy yo'nalishlari muhokama qilinmoqda.

Surunkali HBV infeksiyasi rivojlanishining virusli, immunologik va molekulyar mexanizmlarining o'zaro ta'sirini har tomonlama tushunish tashxisni takomillashtirish, kasallik kechishini bashorat qilish va yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun asos yaratadi.

YDK 616-001.17:616-093/-098

YUZAKI VA CHEGARALANGAN MAHALLIY KUYISHLARNING BAKTIERIAL KONTAMINATSIYASINI BAZAVIY VA ZAMONOVIIY TASHXISLASH USULLARI

Fayzullayeva Zamira Raxmatovna - [ORCID](#),
Boltayev Farxod Ruzimovich - [ORCID](#)

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston
fz1392fz@gmail.com

Kalit so'zlar: *kuyish jarohati, bakterial kontaminatsiya, Staphylococcus aureus, polimikrob assotsiatsiya, MALDI-TOF mass-spektrometriya, epitelizatsiya.*

Kirish. Kuyish jarohatlari travmatik shikastlanishlarning eng murakkab turlaridan biri bo'lib, ularning klinik kechishi va prognozi ko'pincha ikkilamchi bakterial infeksiyalarning rivojlanishi bilan belgilanadi [1, 2]. Teri qoplarning anatomik va fiziologik yaxlitligi buzilishi natijasida mikroorganizmlarning yara yuzasiga kolonizatsiyalanishi uchun qulay muhit yaratiladi. Bu esa mahalliy yiringli-yallig'lanish jarayonlarini keltirib chiqarib, yara bitish muddatining uzayishiga, tizimli intoksikatsiya va septik asoratlarning xavfining o'rtishiga olib keladi [3, 4]. Shu sababli, kuyish yaralarining mikrobiologik monitoringi zamonaviy kombustsiologiya va klinik mikrobiologiya ustuvor yo'nalishlaridan biri hisoblanadi.

So'nggi yillarda antimikrob preparatlarga chidamli mikroorganizmlar shtammlarining keng tarqalishi kuyish infeksiyalarini davolashda jiddiy to'siqlarni yuzaga keltirmoqda. Ayniqsa, ko'p dori vositalariga rezistent (MDR) patogenlarning ustunlik qilishi empirik antibiotikoterapiya samaradorligini pasaytiradi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, antibakterial preparatlarga rezistent ustuvor patogenlarning tarqalishi global sog'liqni saqlash tizimining eng muhim muammolaridan biridir [3, 5].

Kuyish yarasi infeksiyasining etiologik spektri xilma-xil bo'lsada, ko'plab tadqiqotlarda grammusbat kokklar, xususan *Staphylococcus aureus* hamda koagula-manfiy stafilokokklar yetakchi o'rinni egallashi ta'kidlanadi [1, 2, 7]. Shu bilan birga, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* va *Escherichia coli* kabi grammanfiy nozokomial patogenlar ham og'ir infeksiya asoratlarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi [5, 8]. Ushbu mikroorganizmlar bioplyunka hosil qilish qobiliyati, yuqori virulentligi hamda ko'plab antibakterial vositalarga chidamliligi bilan ajralib turadi.

Kuyish yaralarining mikrobiotasida yara bitish fazalariga mos ravishda dinamik o'zgarishlar kuzatiladi: dastlabki kunlarda grammusbat mikroflora ustunlik qilsa, keyingi bosqichlarda shifoxona muhiti va selektiv bosim ta'sirida grammanfiy patogenlar ulushi ortib boradi [6, 7]. Biroq, O'zbekistonning mintaqaviy sharoitida,

Kuyish yaralarining mikrobiotasida yara bitish fazalariga mos ravishda dinamik o'zgarishlar kuzatiladi: dastlabki kunlarda grammusbat mikroflora ustunlik qilsa, keyingi bosqichlarda shifoxona muhiti va selektiv bosim ta'sirida grammanfiy patogenlar ulushi ortib boradi [6, 7]. Biroq, O'zbekistonning mintaqaviy sharoitida,

xususan Xorazm viloyatida yuzaki va chegaralangan kuyishlarda yara mikrobiotasining etiologik tarkibi va uning davolash bosqichlaridagi o'zgarishlarini tizimli va zamonaviy usullar (masalan, MALDI-TOF mass-spektrometriya) yordamida kompleks baholashga bag'ishlangan tadqiqotlar yetarli emas.

Tadqiqotning maqsadi – RShTYIM (Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi) Xorazm viloyati filiali Kuyish kasalliklari bo'limida davolangan yuzaki va chegaralangan mahalliy kuyishli bemorlarda yara infeksiyasining mikrobiologik peyzajini, etiologik tarkibini hamda davolash bosqichlarida mikroorganizmlar tarkibidagi dinamik o'zgarishlarni kompleks mikrobiologik va mass-spektrometrik tahlil asosida baholashdan iborat.

Material va usullar. Tadqiqot dizayni va ishtirokchilar. Mazkur tadqiqot retrospektiv, taqqoslovchi va kuzatuv xarakteriga ega bo'lib, RShTYIM (Respublika shoshilinch tibbiy yordam ilmiy markazi) Xorazm viloyati filiali Kuyish kasalliklari bo'limida 2025-yil davomida davolangan 29 nafar bemorning tibbiy hujjatlari (kasallik munosabati bilan davolanish kartalari) asosida o'tkazildi. Tadqiqotga kiritish mezonlari: yoshi 18 yosh va undan katta bo'lishi; I-II darajali yuzaki va chegaralangan mahalliy kuyish tashxisining tasdiqlanganligi; kuyish maydonining umumiy tana yuzasining 10 % idan oshmasligi. Istisno qilish mezonlari: og'ir hamroh kasalliklar (qandli diabet, dekompensatsiyalangan a'zolar yetishmovchiligi), parenteral antibiotikoterapiyaning intensiv kursida bo'lish hamda immunodefitsit holatlar.

Barcha bemorlar termik shikastlanish sodir bo'lgandan 3–5 sutka o'tgach ixtisoslashtirilgan markazga murojaat qilgan. Qabul vaqtida tana haroratining 38–39

°C gacha ko'tarilishi, umumiy intoksikasiya va yaralardan seroz-yiringli ekssudat ajralishi kuzatilgan. Kuyishning asosiy etiologik omillari: qaynoq suyuqlik, suv bug'i va issiq jismlar bilan bevosita kontakt.

Tadqiqot guruhleri va davolash taktikasi. Bemorlar qo'llanilgan local davolash usuliga ko'ra ikki guruhga ajratildi:

- **Asosiy guruh (n = 16):** zamonaviy interaktiv yara qoplamalari, local antimikrob ishlov berish hamda fizioterapevtik muolajalarni o'z ichiga olgan kompleks konservativ davo olgan bemorlar.

- **Taqqoslash guruhi (n = 13):** an'anaviy mahalliy antiseptik va standart yara qoplamalari bilan davolangan bemorlar.

Mikrobiologik va mass-spektrometrik usullar. Barcha mikrobiologik tahlillar Kuyish kasalliklari bo'limida mikrobiologiya laboratoriyasida bajarildi. Biologik materiallar (yara ekssudati ba surtmalari) 3 ta ketma-ket bosqichda olindi: 1) Shifoxonaga qabul qilingan vaqtda (1-stadiya); 2) Davolashning 5–6-sutkasida (yallig'lanish fazasi yakuni); 3) Davolashning 12–18-sutkasida (epitelizatsiya bosqichi boshlanishi). Jami 87 ta klinik namuna tahlil qilindi.

Namunalar MU 4.2.2039-05 metodik ko'rsatmalari talablariga muvofiq transport muhitli steril probirkalarga yig'ilib, 20–22 °C haroratda 24 soat ichida laboratoriyaga yetkazildi. Birlamchi ekish qonli agar, tuxum sarig'i-tuzli agar, xromogen agar va Saburo muhitlarida amalga oshirildi (37°C da 24–72 soat inkubatsiya). Mikroorganizmlarni tur darajasida aniq va tezkor identifikatsiya qilish uchun MALDI-TOF mass-spektrometriya (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) usulidan foydalanildi. Bakterial yuklama (microbial load) 1 gramm yara to'qimasi yoki 1 ml ekssudatdagi koloniya

hosil qiluvchi birliklar (KOE/g yoki CFU/g) bo'yicha hisoblandi.

Statistik tahlil. Olingan ma'lumotlar IBM SPSS Statistics v.24 va Microsoft Excel 2010 dasturlarida qayta ishlandi. Sifat ko'rsatkichlari chastota va foizlarda (%), miqdoriy ko'rsatkichlar o'rtacha qiymat va standart xatolik ($M \pm m$) ko'rinishida taqdim etildi. Guruhlararo farqlar xi-kvadrat (χ^2) va Styudent t-mezoni orqali baholandi. $p < 0,05$ qiymat statistik ishonchli deb qabul qilindi.

Natijalar. Bemorlar shifoxonaga qabul qilingan vaqtda yara ekssudatining dastlabki mikrobiologik tahlili barcha holatlarda (100 %) yuqori darajadagi bakte-

rial kontaminatsiyani ko'rsatdi. Birlamchi mikrobiologik manzara *Staphylococcus* oilasiga mansub grammusbat kokklarning yaqqol ustunligi bilan tavsiflandi: 29 nafar bemorning 26 tasida (90 %) ushbu guruh vakillari (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. warneri*, *S. gallinarum*) ajratib olindi.

Grammanfiy opportunistik patogenlar orasida eng yuqori uchrash tezligi *Escherichia coli* (38 %, $n=11$) va *Proteus vulgaris* (28 %, $n=8$) hissalariga to'g'ri keldi. Shuningdek, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii* va *Streptococcus pyogenes* har biri 14 % ($n=4$) holatda identifikatsiya qilindi (1-jadval).

1-jadval.

Shifoxonaga qabul qilingan vaqtda kuyish yaralaridan ajratib olingan mikroorganizmlarning etiologik tarkibi ($n=29$)

Mikroorganizm turi	Bemorlar soni (n)	Nisbiy ulushi (%)
<i>Staphylococcus spp.</i> (<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> va b.)	26	90 %
<i>Escherichia coli</i>	11	38 %
<i>Proteus vulgaris</i>	8	28 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	14 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	14 %
<i>Morganella morganii</i>	4	14 %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	14 %

Birlamchi tahlilda bemorlarning 76 % ($n=22$) polimikrob assotsiatsiyalar (ikkinchi va undan ortiq turdagi bakteriyalar birikmasi) aniqlandi. Monokultura faqat 24 % ($n=7$) holatda qayd etildi. Dastlabki mikrob yuklamasi yuqori ko'rsatkichlarni 10^6 – 10^8 KOE/g to'qimani tashkil etdi, bu esa faol yiringli-yallig'lanish jarayonidan dalolat beradi.

Davolash dinamikasida guruhlar

o'rtasida mikrobiologik ko'rsatkichlarning o'zgarishida sezilarli farqlar aniqlandi. Davolashning 5–6-sutkasida (yallig'lanish fazasi oxirida) asosiy guruhda polimikrob assotsiatsiyalar ulushi 69 % dan 15 % gacha pasaydi ($p < 0,05$), monokultura ulushi esa 68 % gacha oshdi. Taqqoslash guruhida esa polimikrob assotsiatsiyalar 85 % dan 48 % gacha sekinroq kamaydi (2-jadval).

**Davolash bosqichlarida mikrobiologik ko'rsatkichlar va
epitelizatsiya dinamikasi**

Ko'rsatkich	Dastlabki holat (1-sutka)	5-6-sutka (Asosiy / Taqqoslash)	12-18-sutka (Asosiy / Taqqoslash)	p-qiyamat
Polimikrob assotsiatsiyalar (%)	76 %	15 % / 48 %	0 % / 12 %	< 0,05
Mikrob yuklamasi (KOE/g)	$10^6 - 10^8$	$10^1 - 10^2 / 10^3$	$< 10^1 / 10^1 - 10^2$	< 0,05
To'liq epitelizatsiya muddati (sutka)	–	–	$16,4 \pm 2,1 / 21,3 \pm 2,2$	< 0,05

Epitelizatsiya bosqichining boshlanishiga kelib (12–18-sutka), asosiy guruh bemorlarining yara ekssudatida patogen va grammanfiy mikroflora to'liq eliminatsiya qilindi; faqat 2 ta holatda saprofit *S. epidermidis* ajratildi. Taqqoslash guruhida esa ayrim bemorlarda *Staphylococcus spp.* (n=3), *Streptococcus spp.* (n=2), *P. aeruginosa* (n=1) va *Proteus spp.* (n=2) saqlanib qoldi. Asosiy guruhda to'liq epitelizatsiya o'rtacha $16,4 \pm 2,1$ sutkada, taqqoslash guruhida esa $21,3 \pm 2,2$ sutkada kuzatildi ($p < 0,05$).

Muhokama. Tadqiqotimiz natijalari yuzaki va chegaralangan kuyish jarohatlarida dastlabki davrda polimikrob kontaminatsiyaning yuqori darajada mavjudligini va unda *Staphylococcus* oilasi vakillarining yetakchi o'rin tutishini ko'rsatdi. Bu holat xalqaro kombustiologiya amaliyotidagi ko'plab tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi [1, 2, 7]. Dastlabki bosqichda terining normoflorasi hamda atrof-muhit patogenlarining jarohat yuzasiga tushishi polimikrob assotsiatsiyalarning shakllanishiga va mikrob yuklamasining $10^6 - 10^8$ KOE/g gacha ko'tarilishiga sabab bo'ladi.

Tadqiqotning eng muhim klinik va mikrobiologik xulosalaridan biri shunda-

ki, kompleks konservativ davolash (zamonaviy yara qoplamalari va fizioterapevtik usullar) yara dekontaminatsiyasini sezilarli darajada tezlashtiradi. Asosiy guruhda mikrob yuklamasining 5–6-sutkadayoq $10^1 - 10^2$ KOE/g gacha keskin kamayishi yallig'lanish fazasining qisqarishiga va epitelizatsiyaning barvaqt boshlanishiga zamin yaratdi. Aksincha, an'anaviy davolash olgan taqqoslash guruhida grammanfiy patogenlarning (*P. aeruginosa*, *Proteus spp.*) uzog'roq saqlanib qolishi yara bitish muddatini o'rtacha 5 sutkaga uzaytirdi.

MALDI-TOF mass-spektrometriya usulining qo'llanilishi mikroorganizmlarni tur darajasida tezkor va yuqori aniqlikda identifikatsiya qilish imkonini berdi, bu esa an'anaviy kultural usullarga nisbatan preanalitik va analitik bosqich vaqtini tejash imkonini beradi. Olingan ma'lumotlar hududiy mikrobiologik monitoringni yo'lga qo'yish hamda ntibac ntibacterial terapiya protokollarini takomillashtirish uchun muhim ilmiy-amaliy asos bo'lib xizmat qiladi.

Xulosa.

1. Yuzaki va chegaralangan mahalliy kuyishlarda yara infeksiyasining dastlabki etiologik tuzilmasida *Staphylococcus* oilasi

vakillari (90 %) va grammanfiy opportunistik patogenlar (*E. coli* – 38 %, *P. vulgaris* – 28 %) yetakchi o‘rin tutadi, bemorlarning 76 % ida polimikrob assotsiatsiyalar kuzatiladi.

2. Zamonaviy yara qoplamalari konservativ davolash yara mikrobiotasining dekontaminatsiyasini tezlashtiradi, mikrob yuklamasini 10^6 – 10^8 KOE/g dan 10^1 – 10^2 KOE/g gacha kamaytiradi ($p < 0,05$) hamda grammanfiy patogenlarning elimatsiyasini ta‘minlaydi.

3. Kompleks terapiya qo‘llanilishi natijasida yaraning to‘liq epitelizatsiyasi o‘rtacha $16,4 \pm 2,1$ sutkada yakunlanib, an‘anaviy usullarga nisbatan davolash muddatini 4,9 sutkaga qisqartirish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR / REFERENCES

1. Boltayev F.R., Fayzullayeva Z.R. Mikrobiologicheskiy profil i bakterial’naya obsemyonnost’ pri poverkhnostnykh lokal’nykh ozogah // Infektsiya, immunitet i farmakologiya. – 2026. – №2. – S. 62–66.

2. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 33, №3. – e00054-19. doi:10.1128/CMR.00054-19.

3. World Health Organization (WHO).

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent antimicrobial resistance. – Geneva: WHO, 2024.

4. Lipsky B.A., Senneville E., Abbas Z.G., et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection and wound-related bacterial infections // International Wound Journal. – 2021. – Vol. 18, №3. – P. 239–271. doi:10.1111/iwj.13510.

5. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F., et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // The Lancet. – 2022. – Vol. 399, №10325. – P. 629–655. doi:10.1016/S0140-6736(21)02724-0.

6. ISBI Practice Guidelines Committee. ISBI Practice Guidelines for Burn Care // Burns. – 2024. – Vol. 50, №2. – P. 255–310.

7. Peck M.D., Jeschke M.G., Kamolz L.P., et al. Burn wound infection: current concepts, prevention and management // Burns. – 2023. – Vol. 49, №6. – P. 1274–1288.

8. Камилов Х.М., Инагамджанова Ш.Б., Максудова Л.М. // Clinical Significance Of Early Detection Of Eye Burn Sequelae Using As-OCT And Corneal Densitometry. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2025, 15(8): стр. 2734-2739. DOI: 10.5923/j.ajmms.20251508.66.

РЕЗЮМЕ

**БАЗОВЫЕ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
КОНТАМИНАЦИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ И
ОГРАНИЧЕННЫХ МЕСТНЫХ ОЖОГОВ**

**Файзуллаева Замира Рахматовна,
Болтаев Фарход Рузимович**

*Ташкентский государственный
медицинский университет, Ташкент,
Узбекистан
fz1392fz@gmail.com*

Ключевые слова: *ожоговая рана, бактериальная контаминация, Staphylococcus aureus, полимикробные ассоциации, MALDI-TOF масс-спектрометрия, эпителизация.*

Комплексная терапия с применением современных раневых покрытий и физиотерапии обеспечивает эффективную де-контаминацию и ускоряет регенерацию ожоговых ран.

SUMMARY

**BASIC AND MODERN DIAGNOSTIC
METHODS FOR BACTERIAL
CONTAMINATION OF SUPERFICIAL
AND LIMITED LOCAL BURNS**

**Fayzullaeva Zamira Rakhmatovna,
Boltaev Farkhod Ruzimovich**

*Tashkent State Medical University,
Tashkent, Uzbekistan
fz1392fz@gmail.com*

Keywords: *burn wound, bacterial contamination, Staphylococcus aureus, polymicrobial association, MALDI-TOF mass spectrometry, epithelialization.*

Integrated conservative therapy utilizing modern wound dressings and physical therapy modalities effectively eliminates pathogenic microbiota and promotes accelerated tissue healing.

UDK: 616-005.1-08 /616.24-036.

YALLIG'LANISHGA QARSHI PREPARATLAR BILAN POLIPRAGMAZIYADA QALQONSIMON BEZNING MORFOLOGIK O'ZGARISHLARINI IMMUNOGISTOKIMYOVIY(CD 45, KI 67 MARKERLAR ORQALI) BAHOLASH

Haydarova Nargizaxon Ahtamjon qizi - [ORCID](#)
Ochilov Komil Rakhimovich - [ORCID](#)

Buxoro davlat tibbiyot instituti
info@bsmi.uz

Kalit so'zlar: qalqonsimon bez, polipragmaziya, yallig'lanishga qarshi preparatlar, CD45, Ki-67, immunogistokimyo, proliferatsiya.

Mazkur tadqiqotda yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya sharoitida qalqonsimon bez to'qimasida yuzaga keladigan morfologik va immunogistokimyoviy o'zgarishlar baholandi. Tadqiqot davomida bez follikulalari, follikulyar epiteliy, kolloid modda va stromal tuzilmalardagi o'zgarishlar o'rganildi. CD45 markeri yordamida yallig'lanish hujayralarining faolligi, Ki-67 markeri orqali esa tireotsitlarning proliferativ holati aniqlandi. Natijalarda preparatlar soni ortishi bilan distrofik, yallig'lanish va kompensator-proliferativ jarayonlarning kuchayishi kuzatildi. CD45 va Ki-67 markerlari qalqonsimon bezdagi polipragmaziya bilan bog'liq o'zgarishlarni baholashda muhim immunogistokimyoviy mezon ekanligi aniqlandi.

Tadqiqot dolzarbligi. Hozirgi kunda turli kasalliklarni davolashda bir vaqtning o'zida bir nechta dori vositalaridan foydalanish, ya'ni polipragmaziya holatlari keng tarqalib bormoqda. Ayniqsa, yallig'lanishga qarshi preparatlarning uzoq muddat davomida yoki o'zaro kombinatsiyada qo'llanilishi organizmda nojo'ya ta'sirlar

yuzaga kelish xavfini oshiradi. Bunday holatlar nafaqat jigar, buyrak va me'da-ichak tizimiga, balki endokrin a'zolar faoliyatiga ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin.

Qalqonsimon bez organizmdagi moddalar almashinuvi, o'sish, rivojlanish va energetik jarayonlarni boshqaruvchi muhim endokrin a'zoldan biridir. Yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya sharoitida bez follikulalari, follikulyar epiteliy, kolloid modda, stromal va qon tomir tuzilmalarida morfologik o'zgarishlar rivojlanishi ehtimoli mavjud. Ushbu o'zgarishlar qalqonsimon bez gormonlari sintezi va uning funksional faolligi buzilishiga olib kelishi mumkin.

Qalqonsimon bezdagi o'zgarishlarni faqat an'anaviy gistologik usullar asosida baholash hujayraviy va immunologik jarayonlarning faollik darajasini to'liq yoritib bera olmaydi. Shu sababli immunogistokimyoviy tekshiruvlardan foydalanish muhim ahamiyat kasb etadi. Jumladan, CD45 markeri bez to'qimasidagi immun-yallig'lanish hujayralari infiltratsiyasini aniqlash imkonini bersa, Ki-67 markeri follikulyar epiteliy hujayralarin-

ing proliferativ faolligi hamda regeneratsion jarayonlar darajasini baholashga xizmat qiladi.

Yallig'lanishga qarshi preparatlar soni va ularni qo'llash davomiyligi ortishi bilan qalqonsimon bezdagi morfologik, yallig'lanish va proliferativ o'zgarishlarning kuchayishini aniqlash muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega. Mazkur tadqiqot polipragmaziya ta'sirida bez to'qimasida rivojlanadigan patologik jarayonlarni erta tashxislash, asoratlarning oldini olish hamda yallig'lanishga qarshi dori vositalarini oqilona va xavfsiz qo'llash bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqishga xizmat qiladi.

Ishdan maqsad: yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya sharoitida qalqonsimon bezda yuzaga keladigan morfologik o'zgarishlarni o'rganish hamda CD45 va Ki-67 immunogistokimyoviy markerlari orqali bez to'qimasidagi immun-yallig'lanish va proliferativ jarayonlarning faollik darajasini baholash.

Material va metodlar: Tajribaviy tadqiqotni o'tkazish maqsadida 5 oylik, erkak va urg'ochi jinsga mansub jami 30 ta oq zotsiz laboratoriya kalamushi tanlab olindi. Tajriba hayvonlari laboratoriya hayvonlarini saqlash va ularda ilmiy izlanishlar olib borish bo'yicha belgilangan me'yoriy talablarga muvofiq maxsus jihozlangan vivariy sharoitida parvarish qilindi. Saqlash jarayonida tashqi muhit ko'rsatkichlari doimiy nazorat ostida bo'lib, havo harorati 22–26 °C, nisbiy namlik 55 % hamda yoritish rejimi kuniga 14 soat etib ta'minlandi.

Tadqiqotda foydalanilgan jami 30 ta oq zotsiz laboratoriya kalamushi tajriba dizayniga muvofiq 4 guruhga ajratildi. Nazorat guruhi (I-guruh) 3 ta hayvondan tashkil topdi (n=3) va ularga hech qanday dori preparati qo'llanilmadi. II-guruhga 9 ta kalamush (n=9) kiritilib, ularga nosteroid yallig'lanishga qarshi preparatlar his-

oblangan paratsetamol (15 mg/kg) hamda aspirin (5 mg/kg) yuborildi. III-guruh ham 9 ta hayvondan (n=9) iborat bo'lib, ushbu guruhdagi kalamushlarga paratsetamol (15 mg/kg), aspirin (5 mg/kg) va ibuprofen (6 mg/kg) kombinatsiyasi qo'llanildi. IV-guruh tarkibiga kiritilgan 9 ta kalamushga (n=9) esa paratsetamol (15 mg/kg), aspirin (5 mg/kg), ibuprofen (6 mg/kg) hamda deksametazon (0,1 mg/kg) majmuaviy tarzda yuborildi.

Tajriba davomida qo'llanilgan dori vositalarining dozalari empirik hisoblash usuli asosida belgilandi. Barcha preparatlar 10 kun davomida kuniga bir marta eritma shaklida intragastral yo'l bilan tajriba hayvonlariga yuborildi.

Nazorat guruhidagi kalamushlarga tajriba davomida preparat o'rniga har kuni metall zond yordamida oshqozon orqali 0,5 ml distillangan suv kiritildi.

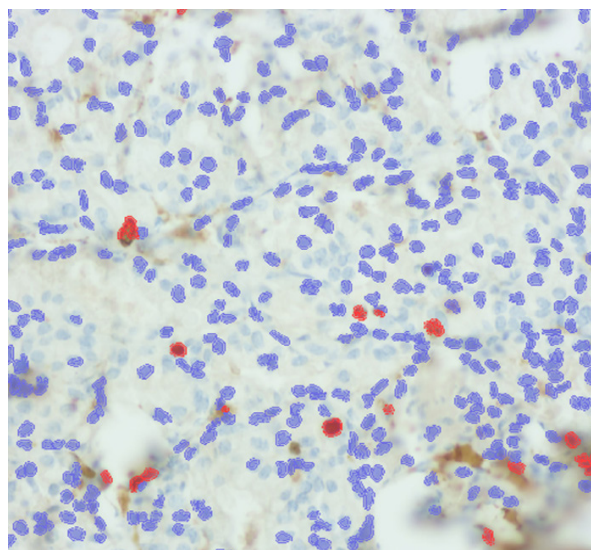
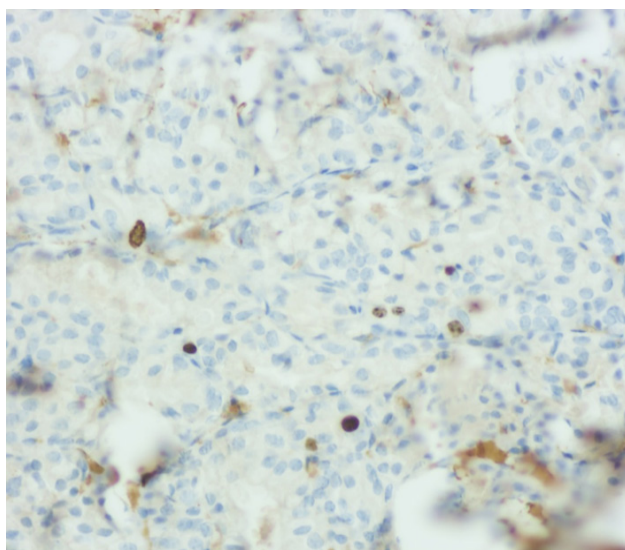
Immunogistokimyoviy tekshiruv uchun ajratib olingan to'qima namunalari umumqabul qilingan gistologik metodikaga muvofiq qayta ishlanib, preparatlar tayyorlandi. Dastlab to'qimalar mikrotom yordamida 4–6 mkm qalinlikdagi kesmalarga ajratildi, so'ngra buyum oynalariga o'rnatilib, yoping'ich oynalar bilan yopildi. Keyingi bosqichda preparatlar parafindan tozalandi va bosqichma-bosqich suvsilantirish jarayonidan o'tkazildi.

Antigenlarning ekspozitsiyasini tiklash (demaskirovka) 0,01 M konsentratsiyadagi, pH 6,0 bo'lgan sitrat bufer eritmasida bosim ostida amalga oshirildi. Endogen peroksidaza faolligini bloklash maqsadida preparatlar 3 % li vodorod peroksidi eritmasida 10 daqiqa davomida inkubatsiya qilindi. Shundan so'ng kesmalar pH 7,6 ga ega Tris–NaCl bufer eritmasida yuvildi va immunogistokimyoviy bo'yash tegishli birlamchi markerlar yordamida bajarildi. Immunoreaksiya DAB+ xromogen

tizimi orqali vizualizatsiya qilinib, tayyor preparatlar yorug'lik mikroskopi ostida mikroskopik baholandi.

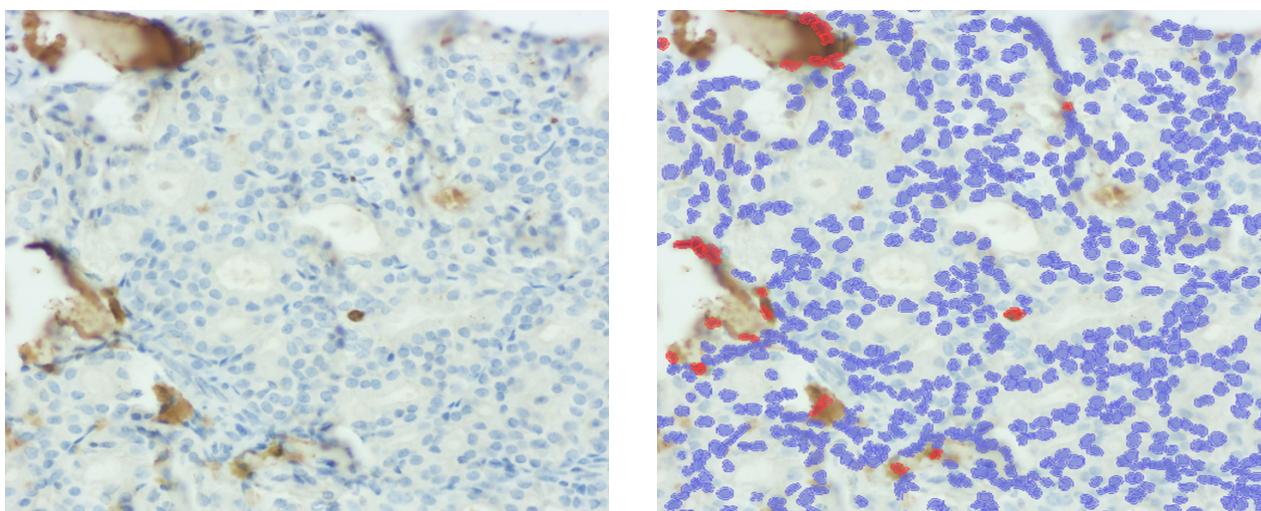
Immunogistokimyoviy tahlil natijalarining miqdoriy bahosi QuPath 4.4.0 dasturiy ta'minoti yordamida amalga oshirildi. Morfometrik tahlil har bir preparatning beshta tasodifiy tanlangan ko'ruv maydonida 200–400 marta kattalashtirish ostida o'tkazildi. Immunopozitiv hujayralar ulushi umumiy hujayralar soniga nisbatan foiz ko'rinishida hisoblandi. Olingan ko'rsatkichlarga ko'ra immunoekspressiya darajasi 20 % gacha bo'lganda past, 20–60 % oralig'ida bo'lganda o'rtacha, 60 % dan yuqori bo'lganda esa yuqori darajadagi ekspressiya sifatida baholandi.

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Ki-67 hujayralarning proliferativ faolligini ifodalovchi muhim immunogistokimyoviy marker hisoblanadi. Ushbu marker hujayra siklining faol bosqichlari – G1, S, G2 va M fazalarida turli darajada ekspressiyalanadi. Hujayra G1 fazasidan mitoz bosqichiga o'tishi davomida Ki-67 ekspressiyasi asta-sekin ortib boradi va mitozning metafaza bosqichida eng yuqori darajaga yetadi. G1 fazasining dastlabki davrida Ki-67 oqsili satellit DNK bilan bog'liq holda sentromera va telomera sohalarida aniqlanadi. Hujayra siklining keyingi bosqichlarida marker yadrochada paydo bo'ladi, G2 fazasiga kelib esa uning ekspressiyasi yadrocha va karioplazmada kuzatiladi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	430
Pozitiv hujayralar	17
Negativ Hujayralar	143
Pozitiv Ekspresiya	4,04 %
Umumiy maydon	1628175 px ²

1-rasm. Nazorat guruhiga mansub oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasida Ki-67 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi baholandi. Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yalgan bo'lib, tasvirlar 40×10 kattalashtirishda olindi. Raqamli tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturida skaner qilinib, markerning ekspressiya darajasi morfometrik usulda aniqlandi. Musbat immunoreaktivlikka ega hujayralar qizil rang bilan belgilandi. Tahlil natijasiga ko'ra, Ki-67 markerining musbat ekspressiyasi 4,04 % ni tashkil etdi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	853
Pozitiv hujayralar	29
Negativ Hujayralar	824
Pozitiv Ekspresiya	3,4 %
Umumiy maydon	1628175 px^2

2-rasm. Ikki turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llanilishi natijasida polipragmaziya modeli hosil qilingan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasida Ki-67 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi o'rganildi. Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yalib, tasvirlar 40×10 kattalashtirishda olindi. Olingan raqamli mikrofotografiyalar QuPath 0.4.0 dasturida tahlil qilinib, markerning ekspressiya darajasi morfometrik usulda baholandi. Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan ajratib ko'rsatildi. Hisoblash natijalariga ko'ra, Ki-67 markerining musbat ekspressiyasi 3,4 % ni tashkil etdi.

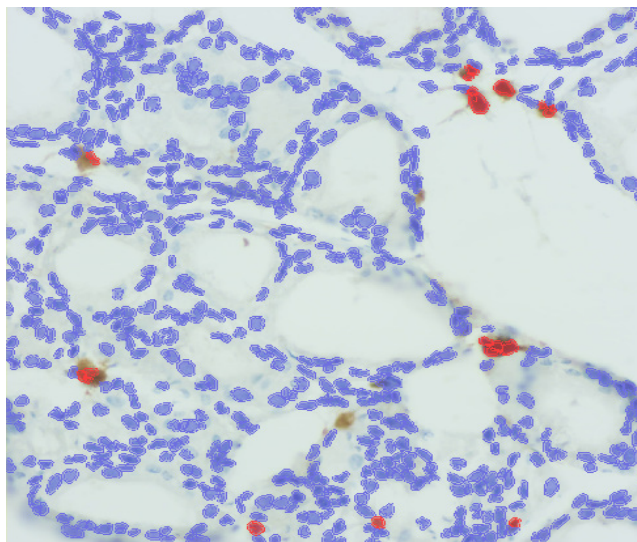
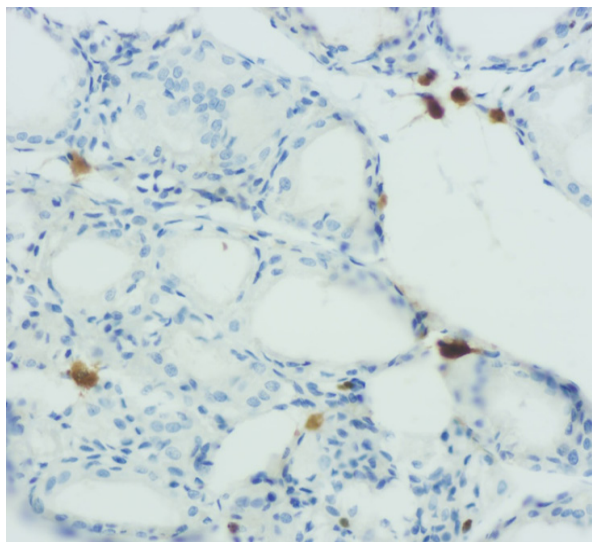
Hujayra mitoz jarayonini yakunlab, tinch holatdagi G0 fazasiga o'tgach, Ki-67 oqsili proteasomalar ta'sirida parchalanadi va to'liq katabolizmga uchraydi. Shu sababli ushbu marker proliferativ faol bo'lmagan hujayralarda ekspressiyalanmaydi. Ki-67 nafaqat o'sma jarayonlaridagi hujayra proliferatsiyasini, balki giperplaziya, metaplaziya, regeneratsiya va displaziya kabi hujayralar ko'payishi bilan kechadigan patologik holatlarni baholashda ham muhim ahamiyatga ega.

Ki-67-musbat hujayralar ulushi 10% gacha bo'lganda ekspressiya past darajali, 10–20% oralig'ida bo'lganda o'rta darajali, 20% dan yuqori bo'lganda esa yuqori darajali deb baholandi. Ushbu tadqiqotda yallig'lanishga qarshi dori vositalari qabul qilgan tajriba guruhlarining qalqonsimon bez to'qimasida Ki-67-musbat hujayralar miqdori va proliferatsiya indeksi o'rganildi.

Dastlab nazorat guruhidagi kalamushlardan ajratib olingan qalqonsimon bez namunalari immunogistokimyoviy tekshiruvdan o'tkazildi. Gistologik materiallarni tahlil qilish natijasida Ki-67 markerining ekspressiyalanish ko'rsatkichi 3,9–4,04% oralig'ida ekanligi aniqlandi. Ushbu natija nazorat guruhidagi kalamushlar qalqonsimon bez to'qimasida hujayralarning proliferativ faolligi past darajada ekanligini ko'rsatdi.

Ikki turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlarni birgalikda qo'llash orqali polipragmaziya chaqirilgan II guruh kalamushlarining qalqonsimon bez to'qimasida Ki-67 ekspressiyasi o'rganildi. Immunogistokimyoviy tekshiruv natijalariga

ko'ra, ushbu guruhda Ki-67 markerining o'rtacha ekspressiyalanish ko'rsatkichi 3,4% ni tashkil etdi. Mazkur ko'rsatkich II guruh qalqonsimon bez to'qimasida ham proliferativ faollik past darajada saqlanganligini ko'rsatdi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	729
Pozitiv hujayralar	20
Negativ Hujayralar	709
Pozitiv Ekspresiya	2,74 %
Umumiy maydon	1628175 px ²

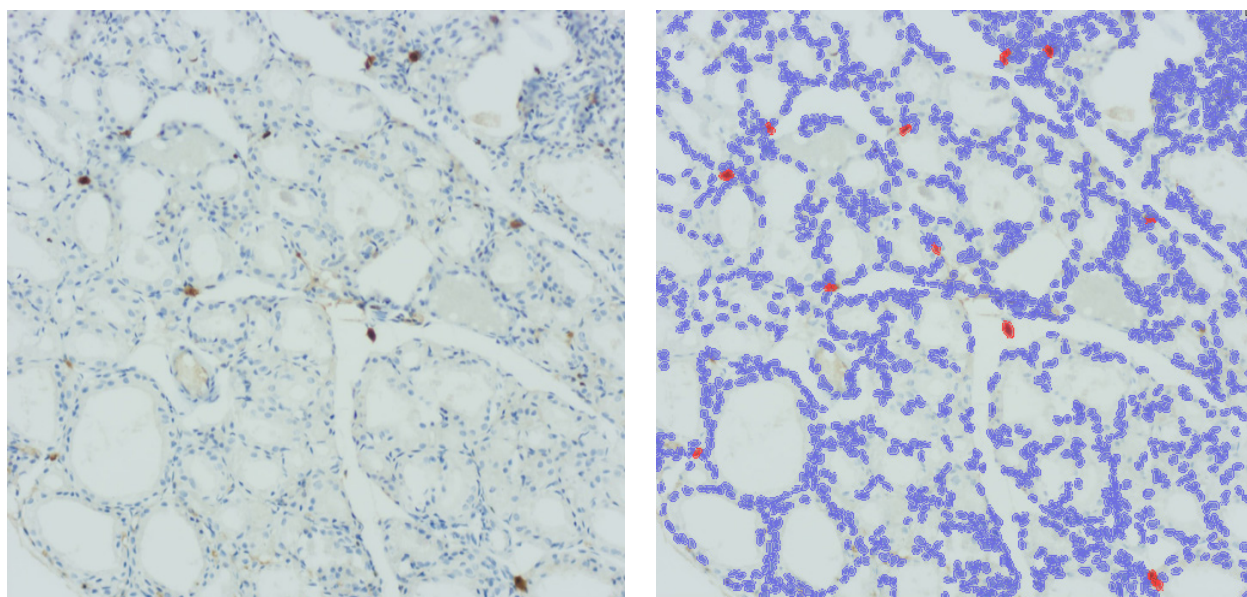
3-rasm. Uch turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llanilishi natijasida polipragmaziya modeli yaratilgan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasida Ki-67 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi baholandi.

Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yali, mikrofotografiyalar 40×10 kattalashtirishda olindi. Olingan tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturida raqamli tahlildan o'tkazilib, markerning ekspressiya darajasi morfometrik usulda aniqlandi.

Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan belgilandi. Tahlil natijalariga ko'ra, Ki-67 markerining musbat ekspressiyasi 2,7 % ni tashkil etdi.

Uch turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlarni birgalikda qo'llash orqali polipragmaziya chaqirilgan III guruhda Ki-67 markerining ekspressiyalanish darajasi 2,74% ni tashkil etdi. Ushbu natijaga ko'ra, qalqonsimon bez hujayralarining proliferativ faolligi past darajada bo'lib, nazorat va II guruh ko'rsatkichlariga nisbatan kamayish tendensiyasi kuzatildi.

To'rt turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya chaqirilgan IV guruh kalamushlarining qalqonsimon bez to'qimasida Ki-67 markerining o'rtacha ekspressiyalanish ko'rsatkichi 0,98% ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkich barcha tekshirilgan guruhlar orasida eng past natija bo'lib, mazkur guruhda qalqonsimon bez hujayralarining proliferativ faolligi keskin pasayganligini ko'rsatdi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	1528
Pozitiv hujayralar	15
Negativ Hujayralar	1513
Pozitiv Ekspresiya	0,98 %
Umumiy maydon	1628175 px ²

4-rasm. Uch turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar ta'sirida polipragmaziya modeli hosil qilingan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasida Ki-67 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi tahlil qilindi. Preparatlar DAB xromogeni yordamida vizualizatsiya qilinib, mikrofotografiyalar 40×10 kattalashtirish ostida olindi. Raqamli tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturida morfometrik tahlil qilinib, markerning ekspressiya darajasi aniqlandi. Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan ifodalandi. O'tkazilgan hisob-kitoblarga ko'ra, Ki-67 markerining musbat ekspressiyasi 0,98 % ni tashkil etdi.

Shunday qilib, Ki-67 markerining ekspressiyalanish ko'rsatkichlari nazorat guruhida 3,9–4,04%, ikki turdagi preparatlar qo'llanilgan guruhda 3,4%, uch turdagi preparatlar qo'llanilgan guruhda 2,74% va to'rt turdagi preparatlar qo'llanilgan guruhda 0,98% ni tashkil etdi. Barcha guruhlarda proliferatsiya indeksi 10% dan past bo'lganligi sababli proliferativ faollik past darajali deb baholandi. Shu bilan birga, qo'llanilgan yallig'lanishga qarshi preparatlar sonining ortishi bilan Ki-67 ekspressiyasining bosqichma-bosqich kamayishi aniqlandi. Bu holat polipragmaziya sharoitida qalqonsimon bez follikulyar hujayralarining proliferativ va regenerativ

imkoniyatlari susayishini ko'rsatadi.

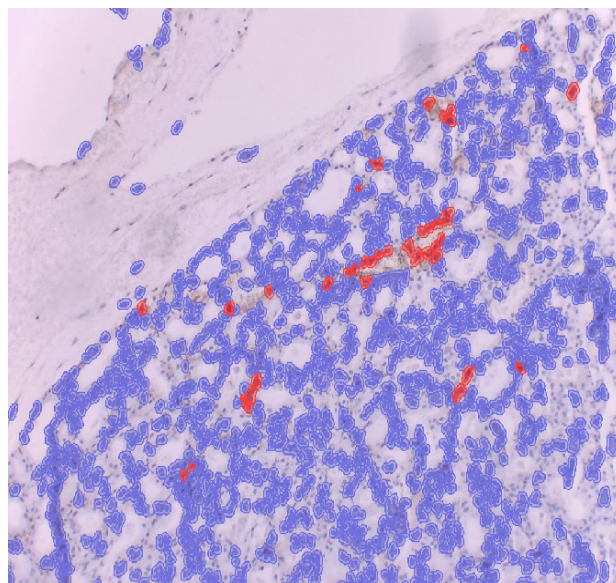
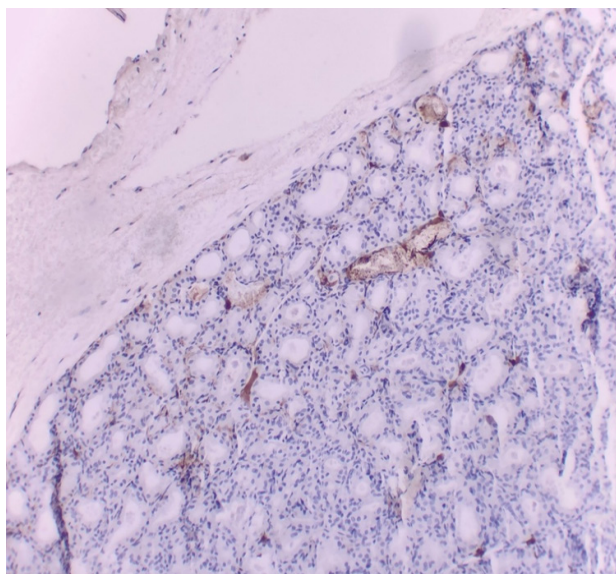
CD45, ya'ni leykotsitlarning umumiy antigeni – LCA, barcha yadroli gemopoeitik hujayralar membranasida ekspressiyalanuvchi transmembran glikoprotein hisoblanadi. U immun tizimi hujayralarini aniqlashda keng qo'llaniladigan asosiy immunogistokimyoviy markerlardan biridir. CD45 T-limfotsitlar, B-limfotsitlar, neytrofillar, monotsitlar, makrofaglar va boshqa leykotsitlar yuzasida aniqlanadi, biroq normal epitelial hujayralarda odatda ekspressiyalanmaydi.

CD45 hujayra ichidagi signal uzatish mexanizmlarida ishtirok etib, limfotsitlarning faollashuvi va differensatsiyasini,

shuningdek, immun javob reaksiyalarining shakllanishini boshqaradi. Shu sababli ushbu marker to'qimalardagi immun hujayralar infiltratsiyasi va yallig'lanish jarayonining faollik darajasini baholashda muhim diagnostik mezon bo'lib xizmat qiladi.

CD45 ekspressiyasining ortishi to'qimaga immunokompetent hujayralar migratsiyasi kuchayganligi, leykotsitar infiltratsiya ko'payganligi va yallig'lanish jarayoni

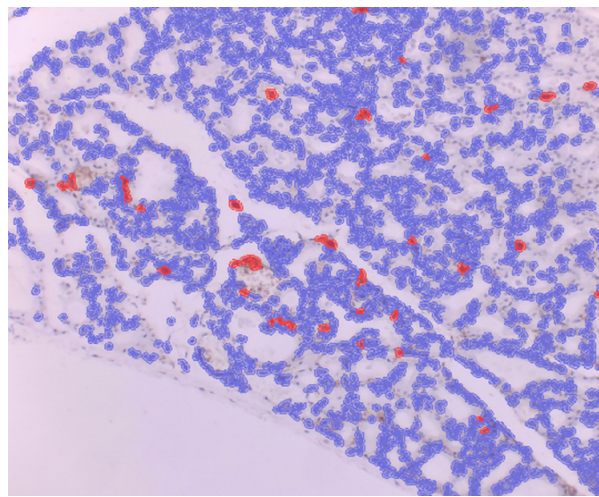
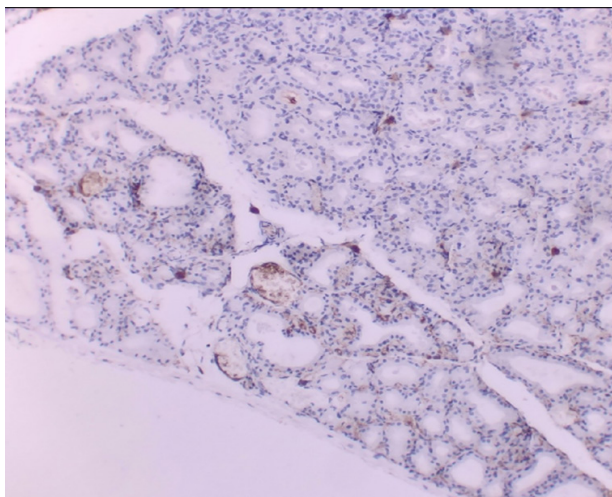
faollashganligini anglatadi. Mazkur marker yallig'lanish kasalliklari, autoimmun patologiyalar, limfoproliferativ jarayonlar hamda o'sma mikroatrofidagi immun reaksiyalarni baholashda keng qo'llaniladi. Immunogistokimyoviy tekshiruvlarda CD45 orqali yallig'lanishning intensivligini, immun hujayralarning to'qimada tarqalishini va davolash jarayonida kuzatiladigan o'zgarishlarni aniqlash mumkin.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	2387
Pozitiv hujayralar	60
Negativ Hujayralar	2327
Pozitiv Ekspresiya	2,5 %
Umumiy maydon	1520832 px ²

5-rasm. Nazorat guruhiga mansub oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasi namunalarida CD45 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi baholandi. Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yalib, mikrofotografiyalar 40×10 kattalashtirishda olindi. Olingan tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturi yordamida raqamli morfometrik tahlildan o'tkazilib, CD45 markerining ekspressiya darajasi aniqlandi. Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan belgilandi. Tahlil natijalariga ko'ra, CD45 markerining musbat ekspressiyasi 2,5 % ni tashkil etdi.

Tadqiqotning dastlabki bosqichida nazorat guruhidagi kalamushlarning qalqonsimon bezidan olingan to'qima namunalari CD45 markeriga nisbatan immunogistokimyoviy tekshirildi. Tahlil natijalariga ko'ra, nazorat guruhida CD45 markerining o'rtacha ekspressiyalanish ko'rsatkichi 2,3% ni tashkil etdi. Bu natija nazorat guruhidagi qalqonsimon bez to'qimasida leykotsitar infiltratsiya past darajada ekanligini ko'rsatdi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	853
Pozitiv hujayralar	16
Negativ Hujayralar	837
Pozitiv Ekspresiya	1,87 %
Umumiy maydon	1628175 px^2

6-rasm. Ikki turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llanilishi natijasida polipragmaziya modeli hosil qilingan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bez to'qimasida CD45 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi o'rganildi.

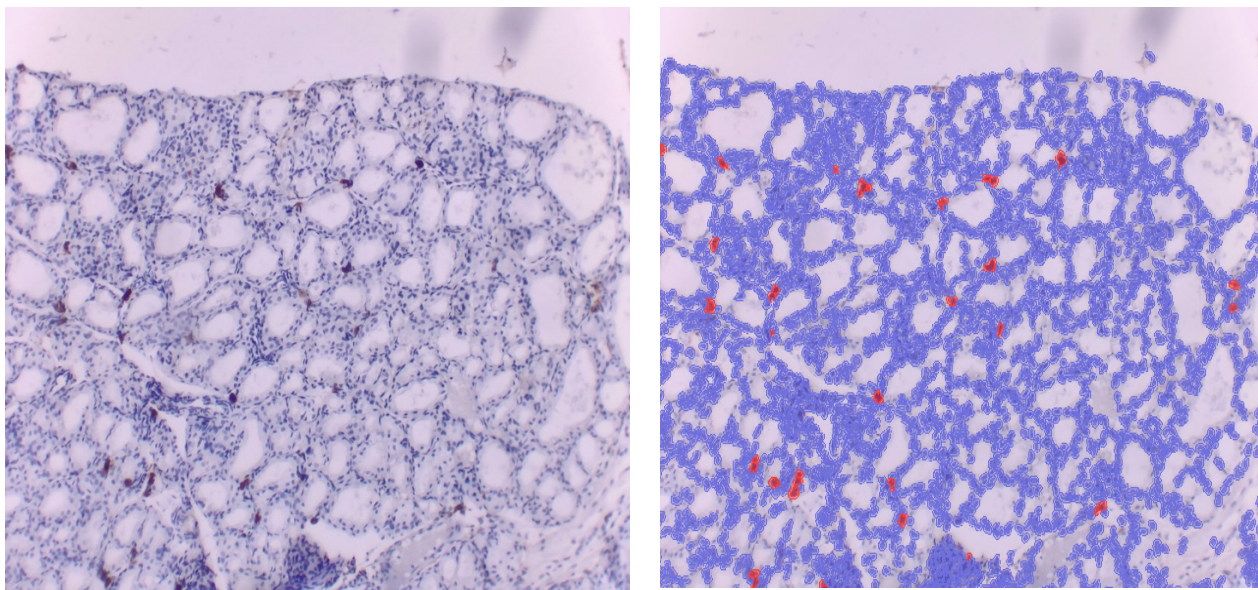
Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yalib, mikrofotografiyalar 40×10 kattalashtirishda olindi. Olingan raqamli tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturida morfometrik tahlildan o'tkazilib, CD45 markerining ekspressiya darajasi baholandi. Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan ajratib ko'rsatildi. Tahlil natijalariga ko'ra, CD45 markerining musbat ekspressiyasi 1,87 % ni tashkil etdi.

Ikki turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya chaqirilgan II guruh kalamushlarining qalqonsimon bez to'qimasida CD45 markerining ekspressiyalanish darajasi 1,87% ni tashkil etdi. Ushbu ko'rsatkich mazkur guruhda ham leykotsitar infiltratsiya past darajada bo'lganligini ko'rsatdi. Shu bilan birga, CD45 ekspressiyasi nazorat guruhidagi 2,3% ko'rsatkichga nisbatan biroz kamayganligi aniqlandi.

Uch turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya chaqirilgan III guruh kalamushlarining qalqonsimon bez to'qimasida CD45 markerining ekspressiyalanish ko'rsatkichi 1,3% ni tashkil etdi. Olingan natijalar ushbu guru-

hda ham leykotsitar infiltratsiya past darajada ekanligini ko'rsatdi. Biroq CD45-musbat hujayralarning miqdori nazorat va II guruhga nisbatan yanada kamayganligi kuzatildi.

To'rt turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya chaqirilgan IV guruh kalamushlarida ham CD45 markerining o'rtacha ekspressiyalanish darajasi 1,3% ni tashkil etdi. Mazkur ko'rsatkich qalqonsimon bez to'qimasida leykotsitar infiltratsiya past darajada ekanligini ko'rsatdi. IV guruh natijasi III guruhdagi ko'rsatkich bilan bir xil bo'lib, nazorat guruhiga nisbatan pastligi bilan tavsiflandi.



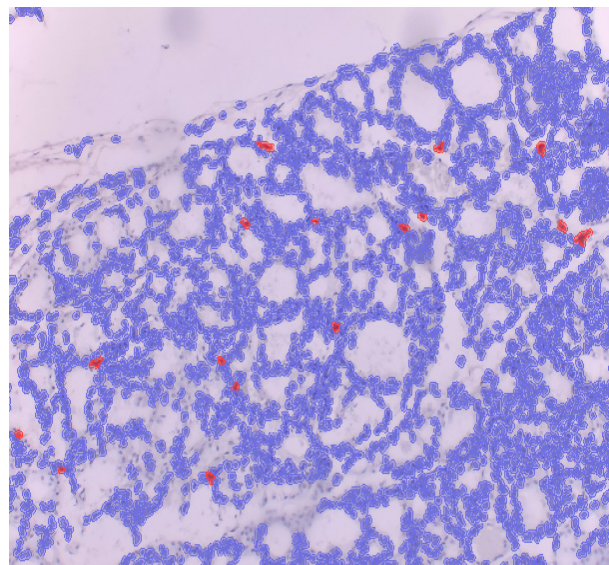
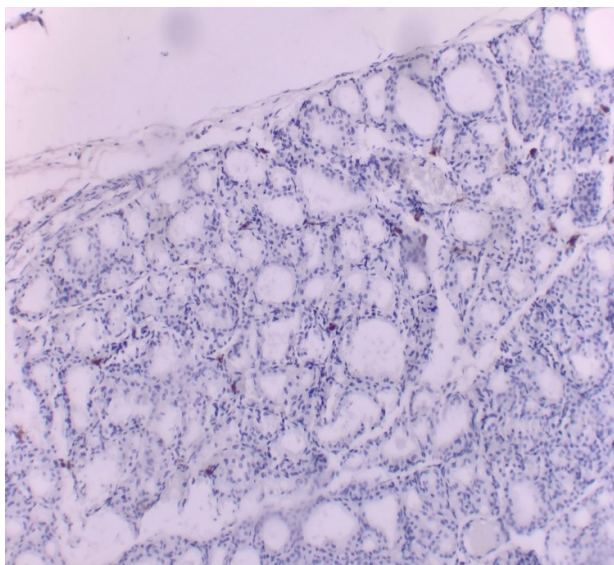
Umumiy aniqlangan hujayralar soni	2825
Pozitiv hujayralar	36
Negativ Hujayralar	2789
Pozitiv Ekspresiya	1,3 %
Umumiy maydon	1525104 px ²

7-rasm. Uch turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar ta'sirida polipragmaziya modeli yaratilgan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimalarida CD45 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi aniqlandi. To'qima preparatlari DAB xromogeni yordamida bo'yalib, tasvirlar 40×10 kattalashtirish ostida olindi. Mikrofotografiyalar QuPath 0.4.0 dasturida raqamli morfometrik tahlildan o'tkazilib, CD45 markerining ekspressiya darajasi hisoblab chiqildi. Immunopozitiv hujayralar qizil rang bilan ifodalandi. Olingan natijalarga ko'ra, CD45 markerining musbat ekspressiyasi 1,3 % ni tashkil etdi.

Umumiy tahlil natijalariga ko'ra, CD45 markerining ekspressiyalanish darajasi nazorat guruhida 2,3%, ikki turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llanilgan II guruhda 1,87%, uch turdagi preparatlar qo'llanilgan III guruhda 1,3% va to'rt turdagi preparatlar qo'llanilgan IV guruhda 1,3% ni tashkil etdi. Shunday qilib, barcha guruhlarda qalqonsimon bez to'qimasidagi leykotsitar infiltratsiya past darajada bo'lgan. Preparatlar sonining ortishi bilan CD45 ekspressiyasining ortishi emas, aksincha, nazorat guruhiga nisbatan kamayishi kuzatildi.

Xulosa. Ki-67 va CD45 markerlari

bo'yicha olingan natijalarni o'zaro taqqoslash yallig'lanishga qarshi preparatlar bilan polipragmaziya sharoitida qalqonsimon bez to'qimasida proliferativ faollik va immun hujayraviy infiltratsiyaning yuqori darajada faollashmaganligini ko'rsatdi. Aksincha, preparatlar soni ortishi bilan Ki-67 ekspressiyasining 3,9–4,04% dan 0,98% gacha, CD45 ekspressiyasining esa 2,3% dan 1,3% gacha kamayishi aniqlandi. Ushbu natijalar polipragmaziya ta'sirida qalqonsimon bez to'qimasining proliferativ-regenerativ faolligi pasayishi va mahalliy immun hujayraviy javobning susayishi mumkinligini ko'rsatadi.



Umumiy aniqlangan hujayralar soni	2634
Pozitiv hujayralar	16
Negativ Hujayralar	2618
Pozitiv Ekspresiya	0,6 %
Umumiy maydon	1525104 px^2

8-rasm. To'rt turdagi yallig'lanishga qarshi preparatlar qo'llanilishi natijasida polipragmaziya modeli hosil qilingan oq zotsiz kalamushlar qalqonsimon bezi to'qimasida CD45 markerining immunogistokimyoviy ekspressiyasi tahlil qilindi. Preparatlar DAB xromogeni yordamida bo'yalib, mikrofotografiyalar 40×10 kattalashtirish ostida olindi. Raqamli tasvirlar QuPath 0.4.0 dasturida morfometrik usulda baholanib, CD45 markerining ekspressiya darajasi aniqlandi. Immunoreaktiv hujayralar qizil rang bilan belgilandi. O'tkazilgan tahlil natijalariga ko'ra, CD45 markerining musbat ekspressiyasi 0,6 % ni tashkil etdi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Каратеев А. Е., Алейникова Т. Л. Эйкозаноиды и воспаление // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 73–86.
2. Каратеев А. Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – С. 1–29.
3. Карева Е. Н. и др. Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных средств и пути их профилактики // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т. 85, № 3. – С. 33–44.
4. Клименкова И. В., Кирпанёва Е. А. Особенности гистоархитектоники щитовидной железы лабораторных крыс // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. – 2019. – № 22(2). – С. 202–208.
5. Лазарева Н. Б. и др. Полипрагматизм в педиатрической практике: современные реалии // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 212–218.

6. Лесная О. А. и др. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 10. – С. 31–34.
7. Лесная О. А. Нестероидные противовоспалительные препараты: более 30 лет на пике актуальности // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 11. – С. 45–49.
8. Маев И. В. и др. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии // Фарматека. – 2016. – № 2 (315). – С. 49–54.
9. Маев И. В. и др. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 110–115.
10. Мельниченко Г. А., Глибка А. А., Демичева О. Ю. Нарушения функции щитовидной железы после иммунной восстановительной терапии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 156–161.
11. Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. – 2016. – № 3. – С. 79–81.
12. Мустафоев З. М. и др. Сравнительная характеристика морфометрических параметров почек при полипрагмазии противовоспалительными препаратами // Multidisciplinary Journal of Science and Technology. – 2024. – Т. 4, № 2. – С. 277–282.
-

РЕЗЮМЕ
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОЛИПРАГМАЗИИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
МАРКЕРОВ CD45 И Ki-67

Хайдарова Наргизахон
Ахтамжон кизи,
Очилов Комил Рахимович

Бухарский государственный медицинский институт
info@bsmi.uz

Ключевые слова: щитовидная железа, полипрагмазия, противовоспалительные препараты, CD45, Ki-67, иммуногистохимия, пролиферация.

В данном исследовании оценены морфологические и иммуногистохимические изменения, возникающие в ткани щитовидной железы в условиях полипрагмазии противовоспалительными препаратами. В ходе исследования изучены изменения фолликулов железы, фолликулярного эпителия, коллоидного вещества и стромальных структур. С помощью маркера CD45 определяли активность воспалительных клеток, а посредством маркера Ki-67 оценивали пролиферативную активность тироцитов. Установлено, что с увеличением количества применяемых препаратов усиливаются дистрофические, воспалительные и компенсаторно-пролиферативные процессы. Выявлено, что маркеры CD45 и Ki-67 являются важными иммуногистохимическими критериями оценки изменений щитовидной железы, связанных с полипрагмазией.

SUMMARY
IMMUNOHISTOCHEMICAL
EVALUATION OF THYROID GLAND
MORPHOLOGICAL CHANGES
INDUCED BY POLYPHARMACY
WITH ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS USING CD45 AND Ki-67
MARKERS

Haydarova Nargizaxon
Akhtamjon kizi,
Ochilov Komil Rakhimovich

Bukhara State Medical Institute
info@bsmi.uz

Keywords: thyroid gland, polypharmacy, anti-inflammatory drugs, CD45, Ki-67, immunohistochemistry, proliferation.

The effects of anti-inflammatory drug-induced polypharmacy on the morphology and immunohistochemical characteristics of thyroid gland tissue were examined in the present study. Changes in the thyroid follicles, follicular epithelium, colloid substance, and stromal structures were examined. The activity of inflammatory cells was assessed using the CD45 marker, while the proliferative activity of thyrocytes was evaluated using the Ki-67 marker. The severity of dystrophic, inflammatory, and compensatory proliferative changes increased in parallel with the number of anti-inflammatory drugs administered. These findings also indicate that CD45 and Ki-67 are useful immunohistochemical biomarkers for the assessment of thyroid tissue alterations caused by polypharmacy.

УДК: 616.379-008.64:575.174.015.3

TNF- α (G-308A) ГЕН ПРОМОТОР ВАРИАЦИЯСИНИНГ СЕМИЗЛИК БИЛАН БОҒЛИҚ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУРИ РИВОЖЛАНИШИДАГИ АҲАМИЯТИ

¹Халилова Севара Равшанбековна - [ORCID](#),¹Юсупова Шахноза Кадиржановна - [ORCID](#),¹Мусашайхова Шахноза Мамирбековна - [ORCID](#),²Бобоев Кодиржон Тухтабаевич - [ORCID](#)¹Андижон давлат тиббиёт институти²Ўзбекистон Республикаси ихтисослаштирилган Гематология
илмий-амалий тиббиёт маркази
sevar.khalilova92@mail.ru

Калит сўзлар: *TNF- α , G-308A полиморфизм, қандли диабет 2-тури, семизлик, метаболик синдром, яллиғланиш, генетик мойиллик, инсулин резистентлиги.*

Кўйилган вазифаларни амалга ошириш мақсадида 2025–2026 йилларда Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали базасида клиник тадқиқот ўтказилди. Тадқиқотга семизлик билан ассоциацияланган қандли диабет 2-тури мавжуд 102 нафар бемор (асосий гуруҳ) ва 95 нафар клиник жиҳатдан шартли соғлом шахслар (назорат гуруҳи) жалб этилди. Беморларда ўртача ёш $57,3 \pm 0,94$ ёшни, назорат гуруҳида эса $59,4 \pm 2,28$ ёшни ташкил этди.

Мавзунинг долзарблиги. Семизлик ва қандли диабет 2-тури ҳозирги кунда глобал соғлиқни сақлаш тизими олдида турган энг долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Ушбу касалликлар дунё миқёсида кенг тарқалиши, аҳоли меҳнат қobiliятининг пасайиши, ҳаёт сифати ёмонлашиши ҳамда юрак-қон томир асоратларининг

кўпайиши билан боғлиқ ҳолда катта ижтимоий ва иқтисодий юкни юзага келтиради. Шунинг учун уларнинг патогенезини чуқур ўрганиш замонавий тиббиётнинг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади [1,8,14,15].

Семизлик ва қандли диабет 2-турининг ривожланиши фақатгина энергетик дисбаланс билан эмас, балки сурункали субклиник яллиғланиш жараёнлари, гормонал дисфункция ва метаболик бузилишлар билан ҳам узвий боғлиқдир. Адипоз тўқима фаол эндокрин орган сифатида турли яллиғланиш цитокинларини, жумладан TNF- α ни ишлаб чиқаради ва бу моддалар инсулин сигнализациясини бузиш орқали инсулин резистентлигини кучайтириши мумкин [2,6,9,11].

Генетик омиллар ушбу касалликларнинг индивидуал ривожланиш хавфини белгилашда муҳим роль ўйнайди. Жумладан, TNF- α гени промотор қисмида жойлашган G-308A поли-

морфизми ушбу геннинг экспрессия даражасини ўзгартириши ва натижада яллиғланиш медиаторларининг кўпайишига олиб келиши мумкин. Бу эса ўз навбатида инсулин резистентлиги, глюкоза алмашинуви бузилиши ва метаболик синдром ривожланиши учун қулай патологик фон яратади [4,5,12,13].

Шу сабабли TNF- α G-308A полиморфизмининг ўрганиш семизлик ва қандли диабет 2-тури патогенезининг молекуляр-генетик механизмларини чуқурроқ тушуниш имконини беради. Шу билан бирга, мазкур генетик маркер асосида юқори хавф гуруҳларини эрта аниқлаш, касалликнинг профилактикаси ва индивидуал даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади [3,7,10].

Тадқиқотнинг мақсади. TNF- α (G-308A) ген полиморфизмининг қандли диабет 2-тури ва метаболик бузилишлар билан боғлиқ семизликда аллел ва генотиплар тақсимотини ҳамда унинг касаллик ривожланишидаги эҳтимолий роли ўрганиш.

Текширув материаллари ва усуллари. 2025–2026 йиллар давомида клиник тадқиқот ишлари Академик Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган Эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиали базасида амалга оширилди. Тадқиқот дизайнига мувофиқ, семизлик билан ассоциацияланган қандли диабет 2-тури мавжуд беморлардан иборат клиник контингент асосий гуруҳ сифатида шакллантирилди.

Асосий гуруҳга клиник ва лаборатор мезонлар асосида танлаб олинган 102 нафар бемор киритилди. Ушбу популяцияда ўртача ёш $57,3 \pm 0,94$ ёшни ташкил этди. Гендер таркиби таҳли-

лида эркак жинси устунлик қилиб, эркаклар ва аёллар нисбати 1,12:1 га тенг бўлди (эркаклар – 52,9%, аёллар – 47,1%). Назорат гуруҳи клиник жиҳатдан шартли соғлом 95 нафар шахсдан шакллантирилди. Ушбу контингент тадқиқот вақтида ҳамда анамнестик маълумотларга кўра ўтмиш даврида семизлик ва қандли диабет 2-турига хос клиник белгилари кузатилмаган шахслардан иборат бўлди. Гуруҳ таркибида 48 нафар аёл ва 47 нафар эркак иштирок этди, ўртача ёш кўрсаткичи эса $59,4 \pm 2,28$ ёшни ташкил қилди.

Назорат гуруҳи учун генетик материал сифатида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази ДНК банкида сақланаётган волонтерлардан олинган геномик ДНК намуналари қўлланилди. Бу ёндашув генетик таҳлиллар учун стандартлаштирилган ва ишончли биологик материалдан фойдаланиш имконини берди.

Тадқиқот давомида олинган клиник-лаборатор кўрсаткичлар статистик қайта ишланиб, натижалар ўрта арифметик қиймат ва стандарт оғиш ($M \pm \delta$) кўринишида ифодаланди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларни баҳолашда Стъюдент t-мезони қўлланилди ва $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамият-лилик мавжуд деб қабул қилинди.

Генетик ассоциацияларни баҳолашда χ^2 -критерийдан фойдаланилди, фарқлар $\chi^2 > 3,84$ ва $p < 0,05$ бўлганда ишончли деб баҳоланди. Нисбий хавф даражаси odds ratio (OR) кўрсаткичи ва унинг 95% ишонч оралиғи (95% CI) орқали ҳисобланди, бу ерда $OR = (a \times d) / (b \times c)$ формуласи қўлланилди.

TNF- α (G-308A) полиморфизмининг генотипланиши Real-Time PCR техно-

логияси асосида TagMan-зондлар ёрдамида Rotor-Gene Q амплификаторида (Qiagen, Германия) амалга оширилди. Тадқиқот жараёнида Россия Федерацияси «Литех» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган стандарт тижорат тест-наборларидан фойдаланилди.

Олинган натижалар таҳлили. Тадқиқот давомида семизлик ва у билан боғлиқ метаболик ўзгаришларга эга қандли диабет 2-тури мавжуд беморлардан ташкил топган асосий гуруҳ ҳамда клиник жиҳатдан шартли соғлом шахслардан иборат таққослаш гуруҳида TNF- α гени промотор қисмида жойлашган G-308A полиморфизми бўйича аллел ва генотиплар тақсимооти ўрганилди. Маълумки, мазкур полиморфизм TNF- α генининг экспрессия даражасига таъсир қилиб, яллиғланиш жараёнларининг кучайиши, инсулин резистентлиги ва метаболик синдром ривожланишида муҳим роль ўйнаши билан тавсифланади.

Олинган натижаларга кўра, G аллелининг учраш частотаси асосий гуруҳда 84,8% (n=173) ни ташкил этган бўлса, таққослаш гуруҳида бу кўрсаткич 92,6% (n=176) ни ташкил этди.

Ушбу фарқ статистик жиҳатдан тўлиқ ишончли аҳамиятга эга бўлиб ($\chi^2=6,0$), G аллелининг таққослаш гуруҳида нисбатан юқори учрашини кўрсатади ва уни шартли равишда ҳимояловчи вариант сифатида баҳолаш мумкин (1-жадвал).

Аксинча, A аллели асосий гуруҳда 15,2% (n=31) ни ташкил этиб, таққослаш гуруҳига нисбатан (7,4%; n=14) сезиларли даражада юқори учраган. Ушбу фарқ A аллелининг касаллик ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини кўрсатади (OR=2,3; 95% CI: 1,17–4,32). Бу ҳолат A аллелининг TNF- α экспрессиясини ошириб, яллиғланиш жараёнларини фаоллаштириши мумкинлиги ҳақидаги адабиёт маълумотлари билан уйғун ҳисобланади (1-жадвал).

Генотиплар таҳлилида G/G генотиби асосий гуруҳда 71,6% (n=73), таққослаш гуруҳида эса 85,3% (n=81) ни ташкил этди. Ушбу генотип бўйича фарқ ҳам статистик жиҳатдан сезиларли аҳамиятга эга бўлиб ($\chi^2=5,4$), G/G генотиби нисбатан ҳимояловчи омил сифатида баҳоланиши мумкин (OR=0,4; 95% CI: 0,22–0,88) (1-жадвал).

1-жадвал.

Асосий ва таққослаш гуруҳларида TNF (G-308A) ген полиморфизми аллел ва генотипларининг таққослама таҳлили

Аллел ва генотиплар	Текширилган гуруҳларда аллел ва генотиплар улуши				χ ²	p	OR	95%CI
	Асосий гуруҳ		Таққослаш гуруҳи					
	n	%	n	%				
G	173	84,8	176	92,6	6,0	0,08	0,4	0,23 - 0,85
A	31	15,2	14	7,4	6,0	0,08	2,3	1,17 - 4,32
G/G	73	71,6	81	85,3	5,4	0,08	0,4	0,22 - 0,88
G/A	27	26,5	14	14,7	4,1	0,01	2,1	1,02 - 4,23

Шунингдек, G/A гетерозигота генотипи асосий гуруҳда 26,5% (n=27) ни ташкил этиб, таққослаш гуруҳидаги кўрсаткичдан (14,7%; n=14) сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди. Ушбу фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлиб ($\chi^2=4,1$; $p=0,01$), G/A генотипининг касаллик ривожланиши билан боғлиқлиги ва унинг эҳтимоллий хавф омили сифатида иштирок этишини кўрсатади (OR=2,1; 95% CI: 1,02–4,23) (1-жадвал).

Олинган натижалар TNF- α гени G-308A полиморфизмининг асосий гуруҳ беморларида яллиғланиш жараёнларининг фаоллашуви ҳамда метаболик бузилишлар ривожланиши билан чамбарчас боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Хусусан, A аллели ва G/A генотипининг нисбатан юқори учраш частотаси мазкур генетик вариантларнинг касаллик патогенезида фаол иштирок этиш эҳтимолини сезиларли даражада оширишини англатади.

Бунга қарама-қарши равишда, G аллели ва G/G генотипининг таққослаш гуруҳида устун учраши уларнинг нисбий ҳимояловчи роли мавжуд бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Ушбу ҳолат TNF- α экспрессиясининг генетик регуляцияси билан боғлиқ бўлиб, яллиғланиш медиаторларининг пастроқ даражада фаоллашиши орқали метаболик гомеостазни сақлашга хизмат қилиши эҳтимолдан холи эмас.

Тадқиқот натижалари халқаро адабиётларда келтирилган маълумотлар билан қисман мос келади. Бир қатор популяцион тадқиқотларда TNF- α G-308A полиморфизми метаболик синдром, семизлик ва инсулин резистентлиги ривожланиши билан ассоциациялангани қайд этилган. Бироқ айрим этник гуруҳларда ушбу боғлиқликнинг

тўлиқ тасдиқланмаслиги ген-муҳит ўзаро таъсири, овқатланиш хусусиятлари ҳамда популяциялараро генетик фарқлар билан изоҳланади.

Шу билан бирга, олинган натижалар семизлик патогенези фақат TNF- α гени билан чекланиб қолмасдан, балки бошқа яллиғланиш цитокинлари ва метаболик жараёнларни бошқарувчи генларнинг ҳам комплекс ўзаро таъсири асосида ривожланишини кўрсатади. Шу нуқтаи назардан, TNF- α G-308A полиморфизми касалликнинг ягона этиологик омили сифатида эмас, балки кўп омилли патогенезнинг муҳим генетик компоненти сифатида баҳоланиши лозим. Умуман олганда, ушбу генетик вариантнинг аҳамияти семизлик билан боғлиқ патологик жараёнларнинг ривожланишида индивидуал генетик мойилликни белгилашда муҳим ўрин тутишини кўрсатади.

Олинган тадқиқот натижалари бошқа муаллифлар томонидан олиб борилган илмий ишлар натижалари билан мос келади. Жумладан, Wilson ва ҳаммуаллифлар (2019) TNF- α гени промотор қисмидаги G-308A полиморфизми A аллелининг юқори транскрипцион фаолликка эга бўлиб, TNF- α экспрессиясини ошириши ва яллиғланиш жараёнларини кучайтириши мумкинлигини кўрсатган. Шунингдек, Qidwai ва Jamal (2015) ҳам мазкур полиморфизм метаболик синдром ва семизлик ривожланиши билан статистик аҳамиятли ассоциацияга эга эканлигини таъкидлаган.

Бизнинг тадқиқотда A аллели ва G/A генотипининг асосий гуруҳда нисбатан юқори учраши ушбу маълумотлар билан тўлиқ уйғунлик касб этади. Шу билан бирга, G аллели ва G/G генотипининг таққослаш гуруҳида устун

учраши уларнинг нисбий ҳимояловчи таъсири мавжуд бўлиши мумкинлигини кўрсатади, бу эса Pestka ва ҳаммуаллифлар томонидан келтирилган TNF- α экспрессиясининг генетик регуляцияси ҳақидаги маълумотлар билан ҳам мос келади.

Бироқ айрим тадқиқотларда (масалан, He et al., 2009) TNF- α G-308A полиморфизми ва семизлик ўртасидаги боғлиқлик барча популяцияларда бир хил эмаслиги қайд этилган. Бу ҳолат генмуҳит ўзаро таъсири, этник фарқлар ҳамда ҳаёт тарзи омиллари билан изоҳланади.

Умуман олганда, бизнинг натижалар TNF- α G-308A полиморфизми семизлик ва метаболик бузилишлар патогенезида муҳим генетик омил сифатида иштирок этишини тасдиқлайди ҳамда халқаро адабиётларда келтирилган маълумотлар билан уйғунликда эканлигини кўрсатади.

Хулоса. TNF- α гени G-308A полиморфизми асосий ва таққослаш гуруҳлари ўртасида аллел ва генотиплар тақсимотида фарқлар мавжудлиги билан тавсифланди. Асосий гуруҳда А аллели ва G/A генотипининг нисбатан юқори учраши мазкур генетик вариантларнинг семизлик ва у билан боғлиқ метаболик бузилишлар ривожланишида хавф омили сифатида иштирок этишини кўрсатади. Шу билан бирга, G аллели ва G/G генотипининг таққослаш гуруҳида устун учраши уларнинг нисбий ҳимояловчи таъсирга эга бўлиши мумкинлигини англатади. Умуман олганда, TNF- α G-308A полиморфизми семизлик патогенезида генетик мойилликни белгилашда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, касалликни эрта прогноз қилиш ва юқори хавф гуруҳларини аниқлашда биомаркер сифатида қўлланилиши мумкин.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Bastard J.P., et al. Adipose tissue cytokines and insulin resistance // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55(4). – P. 115–120.
2. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic inflammation // *Endocr Rev*. – 2003. – Vol. 24(3). – P. 278–301.
3. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89(6). – P. 2595–2600.
4. He W., Yuan Y., Jiang X., Zhang Y. TNF- α gene polymorphisms and obesity risk: meta-analysis // *Cytokine*. – 2009. – Vol. 46(2). – P. 212–219.
5. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 860–867.
6. Lee Y.H., et al. TNF- α promoter polymorphism and obesity risk // *Mol Biol Rep*. – 2014. – Vol. 41(7). – P. 4921–4928.
7. Pradhan A.D., Manson J.E., Rifai N. C-reactive protein, IL-6, and risk of metabolic syndrome // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286(3). – P. 327–334.
8. Qidwai T., Jamal F. Tumor necrosis factor gene polymorphism and disease susceptibility // *Scand J Immunol*. – 2015. – Vol. 81(6). – P. 381–387.
9. Rotter J.I., et al. Genetic variation and metabolic disease susceptibility // *Nat Rev Genet*. – 2010. – Vol. 11(2). – P. 123–134.
10. Saltiel A.R., Olefsky J.M. Inflammatory mechanisms in insulin resistance // *J Clin Invest*. – 2017. – Vol. 127(1). – P. 1–4.
11. Sookoian S., Pirola C.J. Genetic determinants of obesity-related inflammation // *Clin Sci*. – 2011. – Vol. 120(9). – P. 395–403.
12. Wassel C.L., et al. Inflammatory

markers and obesity association // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18(1). – P. 127–134.

13. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes // *J Clin Invest*. – 2005. – Vol. 115(5). – P. 1111–1119.

14. Wilson A.G., di Giovine F.S.,

Blakemore A.I., Duff G.W. Single base polymorphism in TNF- α gene // *Hum Mol Genet*. – 2019. – Vol. 1(5). – P. 353–359.

15. Zhang Y., et al. TNF- α polymorphisms and metabolic syndrome risk // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 222(1). – P. 1–7.

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF TNF- α (G-308A) PROMOTER VARIATION IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH OBESITY

**Khalilova Sevara Ravshanbekovna¹,
Yusupova Shakhnoza
Kadirjanovna¹,
Musashaykhova Shakhnoza
Mamirbekovna¹,
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich²**

*Andijan State Medical Institute¹
Republican Specialized Scientific-
Practical Medical Center of
Hematology²
sevar.khalilova92@mail.ru*

Keywords: TNF- α , G-308A polymorphism, type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, inflammation, genetic predisposition, insulin resistance.

The study included 102 patients with type 2 diabetes mellitus associated with obesity (main group) and 95 clinically conditionally healthy individuals (control group). The mean age was 57.3 ± 0.94 years in the main group and 59.4 ± 2.28 years in the control group.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ПРОМОТОРНОЙ ВАРИАЦИИ ГЕНА TNF- α (G-308A) В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, АССОЦИИРОВАННОГО С ОЖИРЕНИЕМ

**Халилова Севара Равшанбековна¹,
Юсупова Шахноза Кадиржановна¹,
Мусашайхова Шахноза Мамирбековна¹,
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич²**

*Андижанский государственный
медицинский институт¹
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
гематологии²
sevar.khalilova92@mail.ru*

Ключевые слова: TNF- α , полиморфизм G-308A, сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром, воспаление, генетическая предрасположенность, инсулинорезистентность.

В исследование были включены 102 пациента с сахарным диабетом 2 типа, ассоциированным с ожирением (основная группа), а также 95 клинически условно здоровых лиц (контрольная группа). Средний возраст пациентов основной группы составил $57,3 \pm 0,94$ года, контрольной группы – $59,4 \pm 2,28$ года.

UDC: 616.34-007.272-089:612.017+577.1

**IMMUNE-ASSOCIATED BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN ACUTE
ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION**

**Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich - [ORCID](#),
Safarov Sunnat Sattorovich - [ORCID](#),
Nasritdinov Umid Kuchkarovich - [ORCID](#)**

*Bukhara State Medical Institute
dr.hamdamov@mail.ru*

Acute adhesive intestinal obstruction (AAO) remains an important and unresolved issue in modern abdominal surgery due to relatively high incidence of morbidity and mortality associated with delayed diagnostics and suboptimal therapy of this condition [3, 7, 12]. The etiology of AAO consists not only in the mechanical occlusion of intestine lumen but also in the cascade of systemic and local disruptions of physiological homeostasis including inflammation, coagulation imbalance, as well as ischemia-reperfusion injury that lead to disease progression and complications. Nevertheless, despite intensive clinical studies, the specific pathogenetic bases of AAO, especially regarding the immunobiochemical regulation of this process, remain poorly understood [1, 5, 11].

Modern developments in biomedicine provide an insight into the important role of the immune system and regulatory growth factors in the pathogenesis of adhesive intestinal obstruction. Namely, changes in the concentration of proinflammatory cytokines, chemokines, angiogenic factors, and hemostatic system elements are found which indicate complicated molecular mechanisms that regulate the re-

action of the organism to adhesions and ischemia [2, 6, 8]. Still, existing data are fragmentary, and integrative pathogenetic models which take into account the severity of the disease are yet to be developed [4, 9, 10].

Hemostasis plays a central role in the pathophysiology of acute intestinal obstruction in an adhesive variant, when mechanical disruption is combined with ischemic damage to the intestinal wall. This pathogenesis is associated with a synchronous activation of the processes of both coagulation and anticoagulation, which can result in hypercoagulation and, in severe cases, in the development of DIC. Coagulation tests and the measurement of fibrinolytic activity allow obtaining valuable information about the severity of the pathological process and the risks of the occurrence of such complications as intestinal ischemia and necrosis [3, 7].

Even though the understanding of these mechanisms has increased significantly, insufficient data are available concerning the difference in hemostasis between uncomplicated and complicated variants of AAO [5, 11]. Evaluation of these parameters can help detect compli-

cations earlier and optimize surgical and intensive care tactics.

Study objectives: To study the mechanisms of interaction of the hemostasis and fibrinolysis systems in patients with acute adhesive intestinal obstruction.

Materials and methods of study: In total, 46 patients suffering from AAIIO were recruited for the study and represented the study sample. According to their clinical presentation, patients were divided into two groups: patients with an uncomplicated course of the disease (n=35) and complicated forms of the disease (n=11) that required hospital surgical treatment within 2019-2024. The control group consisted of 20 age-matched healthy individuals. Patients with chronic diseases of the liver and kidneys, malignant tumors, and mental disorders were excluded from the study. Plasma levels of tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were measured by

means of ELISA technique with commercial kits (ELISA Kits, Russian Federation).

Research results and their discussion: The evaluation of the parameters of the hemostasis showed significant difference from control values that suggests the activation of the coagulation system during the process of inflammation and hypoxia in the abdominal cavity.

In case of an uncomplicated AAO, the prothrombin time (PT) was 9.23 ± 0.25 seconds that was 1.14-fold greater than in control group (8.07 ± 0.18 seconds). At the same time, in case of complicated AAO, the PT amounted to 9.31 ± 0.29 seconds and this value was 1.15-fold greater than the control one.

This increase in PT testifies to the disturbance of the mechanism of extrinsic blood coagulation, which is due to the depletion of factors II, V, VII, and X during the process of inflammatory reaction and vascular damage.

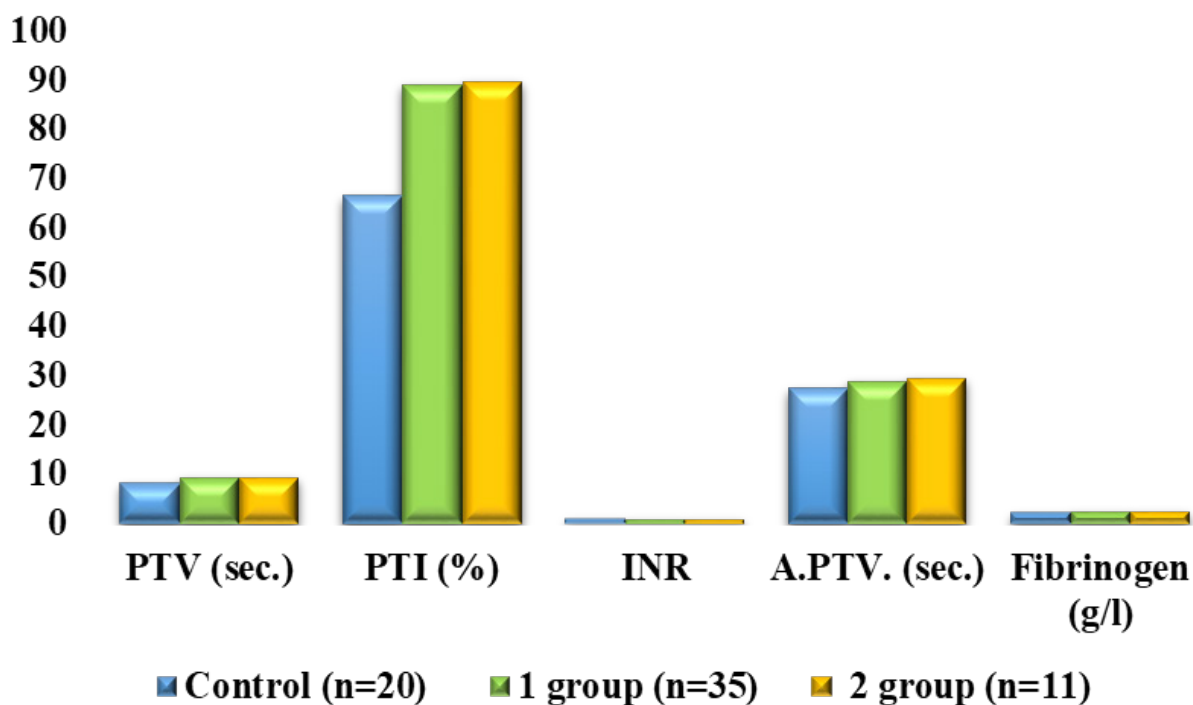


Fig. 1. Indicators of the coagulation system in the examined subjects

Prothrombin index (PTI) in the control group was $66.4 \pm 2.1\%$. However, in case of uncomplicated patients, PTI was equal to $88.9 \pm 2.4\%$ (1.34-fold increase), whereas in patients with complications, it amounted to $89.7 \pm 2.7\%$ (1.35-fold increase compared to control). High PTI is caused by compensation and activation of the coagulation process in order to keep hemostasis in the state of balance under ischemic and hypoxic influence of the intestines.

International normalized ratio (INR) for healthy people was 0.81 ± 0.03 . For those without complications, INR was increased up to 0.94 ± 0.05 (1.16-fold increase), whereas in complicated group it was equal to 0.88 ± 0.04 (1.09-fold increase compared to control). Increase in INR indicates relative deficiency of coagulation factors under the constant activity of coagulation cascade and can be considered as an indicator of hypercoagulable imbalance.

Activated partial thromboplastin time (APTT) in the control group was 27.3 ± 0.6 seconds. In patients with uncomplicated AAO, it increased to 28.7 ± 0.7 seconds (1.05-fold), and in complicated cases to 29.5 ± 0.9 seconds (1.08-fold above control). The prolonged duration of the APTT is a marker of activation of the intrinsic coagulation cascade due to inflammatory mediators, the secretion of cytokines, and the activation of factor XII in connection with the irritation and damage to the peritoneum.

In the control group, the concentration of fibrinogen amounted to 2.06 ± 0.12 g/L, in the group of patients without complications – 2.29 ± 0.14 g/L (1.11-fold), and in the group of patients with complications – 2.41 ± 0.17 g/L (1.17-fold), (fig.1).

Increased levels of fibrinogen can be considered as evidence of the occurrence

of the inflammatory reaction, as the acute-phase protein production occurs under the influence of interleukin-6.

Therefore, all the above-described parameters allow us to say about the development of a subcompensated hypercoagulable state, which is more marked among patients with complications. The changes described above are characteristic of activation of both intrinsic and extrinsic coagulation cascades.

The increase in fibrinogen and PTI levels, along with PT and APTT prolongations, indicate the activation of the hemostatic process in connection with the tissue hypoxia, endothelial dysfunction, increased levels of proinflammatory cytokines, and tissue thromboplastin secretion from the ischemic or necrotic sections of the intestine.

Tissue Plasminogen Activator (tPA) is a serine protease that is produced by vascular endothelial cells and acts as an important agent for initiating fibrinolysis via conversion of plasminogen into plasmin, hence ensuring the degradation of fibrin and dissolution of clots. tPA is involved in the maintenance of homeostasis between coagulation and fibrinolysis under normal conditions so that no excessive clotting occurs. With regard to acute adhesive intestinal obstruction, tPA becomes a marker of endothelium integrity and its ability to perform fibrinolysis, as any kind of ischemia, inflammation, and disturbance of microcirculation affects the activity of endothelium.

In patients with an uncomplicated course, tPA levels decreased to 6.87 ± 0.29 ng/mL, which is 1.43-fold lower than in the control group (9.83 ± 0.34 ng/mL). However, in case of complicated AAO, this reduction was more obvious: the values were down to 4.72 ± 0.21 ng/mL or about

2.08 times lower than the norm (fig.2). Thus, the fibrinolytic system activity was progressively inhibited with increase in the disease severity.

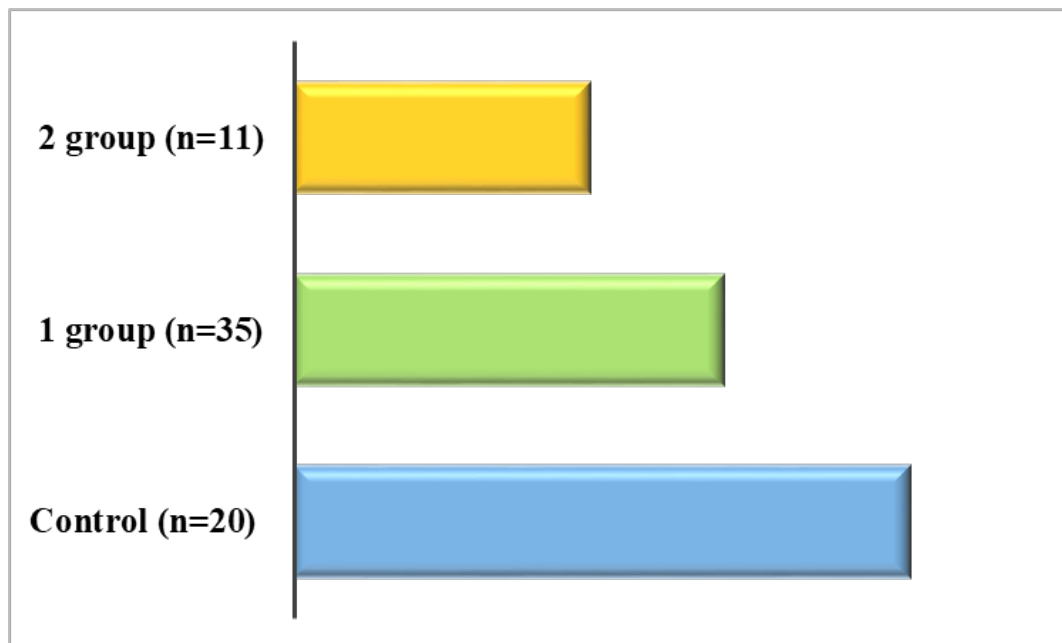


Fig. 2. Levels of tissue plasminogen activator in subjects (ng/ml)

The decrease in tissue plasminogen activator (tPA) content reflects decreased fibrinolytic capability of the blood. It is a consequence of multiple factors such as ischemic damage of the vascular wall, causing a decrease in tPA production; activation of the coagulation cascade leading to the use of fibrinolytic factors; imbalance between coagulation and fibrinolysis processes. All of them create favorable conditions for microthrombosis formation within the walls of the intestines and make the disease progression toward complicated condition possible.

Accordingly, in patients with acute adhesive intestinal obstruction-particularly in the presence of complications-a pronounced depression of fibrinolytic activity is observed. Such conditions facilitate thrombogenesis, decrease perfusion of blood in ischemic areas, and intensify hypoxia of tissues, thus ensuring

even more deterioration of intestinal viability.

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is considered a key modulator of the fibrinolytic system and acts as a major inhibitor of tissue plasminogen activator (tPA) and urokinase-type plasminogen activator (uPA). High activity of PAI-1 results in inhibition of fibrinolysis, accumulation of fibrin and development of adhesions, which play an important role in the development of adhesive obstruction of intestine.

Since adhesive obstruction of intestine is characterized by inflammation and disorders of microcirculation, measurement of the PAI-1 level is important for understanding activation of prothrombotic and pro-adhesive processes. That is why PAI-1 can be regarded not only as a marker of fibrinolytic inhibition but also as a prognostic one.

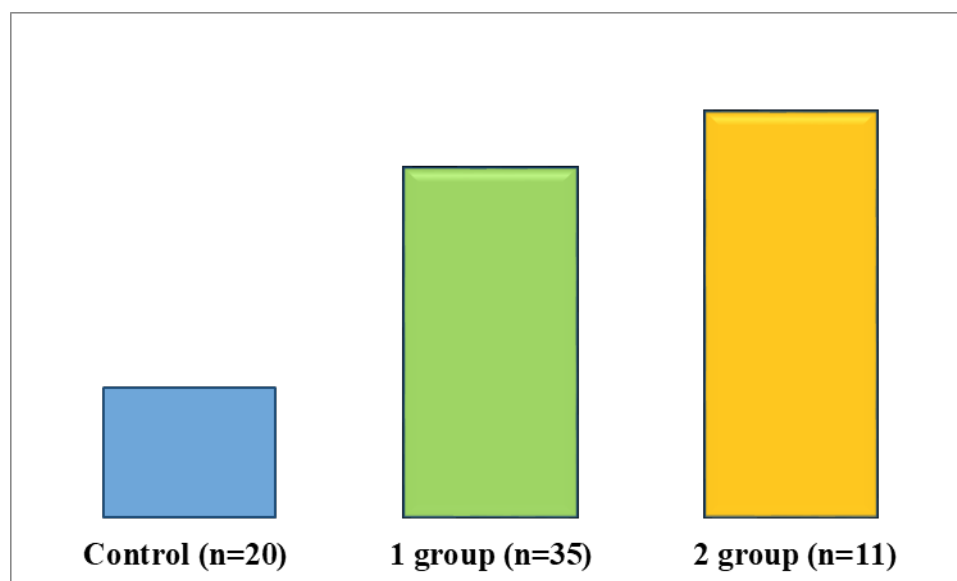


Fig. 3. Plasminogen activator inhibitor-1 levels in subjects (ng/ml)

The concentration of PAI-1 in the control group was 32.7 ± 2.1 ng/mL (physiological norm). In patients with uncomplicated acute adhesive intestinal obstruction, PAI-1 increased significantly to 88.1 ± 5.6 ng/mL (a 2.7-fold increase compared to the control group ($p < 0.01$)). In the case of complicated course, PAI-1 increased up to 102.3 ± 7.8 ng/mL (an increase of 3.1-fold compared to the control group ($p < 0.01$) and 1.2-fold compared to the group with uncomplicated course (fig.3).

The observed increasing tendency corresponds to stepwise fibrinolytic activity inhibition depending on the disease severity. The increase in PAI-1 level in patients with acute adhesive intestinal obstruction is mainly due to systemic inflammation activation, endothelial dysfunction, and macrophage activation with increased production of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α that promote PAI-1 synthesis. During intestinal ischemia and venous stasis, coagulation activation with concomitant inhibition of fibrinolysis leads to excessive fibrin deposition in the abdominal cavity.

In those patients who have complicated variants of this condition, such as perforation, peritonitis, or necrosis of the intestine, there is still higher PAI-1 secretion, depending on the intensity of inflammation and extent of microcirculation disturbances.

Thus, PAI-1 may be considered not only as an indicator of the severity of the pathology but also as a target for treatment in order to decrease the likelihood of developing postoperative adhesions and recurrence of obstruction of the intestine.

LIST OF REFERENCES

1. Abita T, Lachachi F, Durand-Fontanier S. Cecal volvulus // J Chir (Paris), 2015. – No. 4. – R. 220–224.
2. Andersen P, Jensen KK, Erichsen R, Froslev T, Krarup PM, Madsen MR, Laurberg S, Iversen LH Nationwide population-based cohort study to assess risk of surgery for adhesive small bowel obstruction following open or laparoscopic rectal cancer resection // BJS Open, 2017. – No. 2. – P. 30–38.
3. Borle DP, Agrawal N, Arora A, Ku-

mar S. Ileostomy site approach for adhesiolysis and laparoscopic cholecystectomy in a hostile abdomen: A novel technique // *Journal of minimally access surgery*, 2018. – No. 3. – P. 261–263.

4. Dusu K., Dindyal S., Gadhvi V. Small bowel obstruction via herniation through an iatrogenic defect of the falciform ligament following laparoscopic cholecystectomy // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2015. – No. 6. – P. 93–95.

5. Hay JM, Flamant Y. Acute intestinal obstructions in adults: quantified semiology (signs and their value) and surgical treatment // *Rev Prat.*, 2023. – No. 6. – P. 674–683.

6. Jo-Anne P. Attard., Anthony R. MacLean. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention // *Can J Surg.*, 2017. – No. 4. – P. 291–300.

7. Lee WK, Park YH, Choi S., Lee WS Is liquid –based hyaluronic acid equivalent to sodium hyaluronate –based bioresorbable membrane to reduce small bowel obstruction in patients undergoing colorectal surgery // *Asian Journal of Surgery*,

2019. – No. 2. – P. 443–449.

8. Menzies D., Ellis H. Intestinal obstruction from adhesion how big the problem? // *Ann. Surg.*, 2020. – V.72. – P.60– 63.

9. Ouaisi M., Gaujoux S., Veyrie N., Deneve E., Brigand C., Castel B., Duron JJ, Rault A., Slim K., Nocca D. Post-operative adhesions after digestive surgery: Their incidence and prevention: Review of the literature // *Journal of Visceral Surgery*, 2017. – No. 2. – P. 104–114.

10. Samad S., Vatrika M., Basit R., Mangam S., Doughan S. Acute mediastinitis following a laparotomy for small bowel obstruction // *Journal of current surgery*, 2017. – No. 4. – P. 113–116.

11. Zuparov K.F., Fayzullayeva N.Ya., Tursumetov A.A. Justification of the expediency of using light propylenenets for on-lay plastic surgery of postoperative ventral hernias // *Trends in Clinical and Medical Sciences. - Pakistan*. 2023. - P.28-34

12. Tabibian N., Swehli E., Boyd A., Umbreen A., Tabibian JH Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity // *Annals of medicine and surgery*, 2017. – No. 3. – P. 9–13.

REZUME

O'TKIR CHANDIQLI ICHAK TUTILISHIDA IMMUN BILAN BOG'LIQ BIOKIMYOVIY BUZILISHLAR

**Xamdamov Baxtiyor Zarifovich,
Safarov Sunnat Sattorovich,
Nasritdinov Umid Kuchkarovich**

Buxoro davlat tibbiyot institute
dr.hamdamov@mail.ru

Kalit so'zlar: *o'tkir chandiqli ichak tutilishi, fibrinoliz, tPA, PAI-1, gemostaz, koagulyatsiya, asoratlar, ichak ishemiyasi, biomarkerlar, immunobiokimyo.*

O'tkir chandiqli ichak tutilishi (O'ChIT) abdominal jarrohlik amaliyotida murakkab va prognostik jihatdan noqulay patologiyalardan biri bo'lib qolmoqda, bu esa operatsiyadan keyingi asoratlar va o'lim ko'rsatkichlarining yuqoriligi bilan bog'liq. Mazkur tadqiqotning maqsadi O'ChIT bilan kasallangan bemorlarda immunobiokimyoviy o'zgarishlarni, ayniqsa gemostaz tizimi va fibrinoliz faolligi holatini kompleks baholashdan iborat bo'ldi. Tadqiqotga 46 nafar O'ChIT bilan kasallangan bemor jalb qilinib, ular kasallikning asoratsiz va asoratlangan kechishiga ko'ra ikki guruhga ajratildi. Nazorat guruhini esa 20 nafar amalda sog'lom shaxs tashkil etdi. Protrombin vaqti (PT), xalqaro normallashtirilgan nisbat (INR), faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti (APTT), fibrinogen miqdori, shuningdek fibrinolizning asosiy markerlari bo'lgan to'qima plazminogen aktivatori (tPA) va plazminogen aktivatori ingibitori-1 (PAI-1) ko'rsat-

kichlarini tahlil qilish natijasida bemorlarda subkompensatsiyalangan giperkoagulyatsiya holati aniqlanib, bu ayniqsa asoratlangan O'ChIT holatlarida yaqqol namoyon bo'ldi. Asoratlangan guruhda fibrinogen va PAI-1 darajalarining sezilarli oshishi hamda tPA miqdorining pasayishi kuzatildi, bu esa endotelial disfunktsiya, tizimli yallig'lanish jarayonlarining faollashuvi va fibrinolitik faollikning susayganligini ko'rsatadi. Ushbu patofiziologik o'zgarishlar trombotik asoratlar hamda ichak devorining ishemik shikastlanishi xavfining ortishi bilan bog'liq. Olingan natijalar O'ChIT da koagulyatsiya va fibrinoliz markerlarini monitoring qilish yuqori prognostik ahamiyatga ega ekanligini hamda ularni kasallikning asoratlangan kechishini erta aniqlash va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishda qo'llash maqsadga muvofiqligini tasdiqlaydi.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОАССОЦИИРОВАННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

**Хамдамов Бахтиёр Зарифович, Сафаров Суннат Сатторович,
Насритдинов Умид Кучкарович**

Бухарский государственный медицинский институт
dr.hamdamov@mail.ru

Ключевые слова: острая спаечная кишечная непроходимость, фибринолиз, tPA, PAI-1, гемостаз, коагуляция, осложнения, ишемия кишечника, биомаркеры, иммунобиохимия.

Острая спаечная кишечная непроходимость (ОСН) до сих пор считается одним из наиболее сложных и наименее благоприятных с точки зрения прогноза заболеваний в абдоминальной хирургии из-за высокой частоты послеоперационных осложнений и высокой смертности. Целью нашего исследования было детальное изучение изменений иммунобиохимических характеристик у пациентов с ОСН, особенно тех, которые связаны с функциональным состоянием системы гемостаза и фибринолиза. В исследовании приняли участие 46 пациент с ОСН, которые были разделены на две клинические группы в зависимости от наличия осложненной или неосложненной формы заболевания. Комплексное изучение показателей коагуляционного звена гемостаза, включая протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена, а также ключевых маркеров фибринолиза – тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), выявило состояние субкомпенсированной

гиперкоагуляции, наиболее выраженное у пациентов с осложнённым течением ОСН. У больных данной группы отмечалось достоверное повышение концентрации фибриногена и уровня PAI-1 в сочетании со значительным снижением содержания tPA, что свидетельствовало о развитии эндотелиальной дисфункции, активации системного воспалительного ответа и угнетении фибринолитической активности. Выявленные патофизиологические изменения связаны с повышенным риском тромботических осложнений и ишемического повреждения кишечной стенки. Указанные изменения в патогенезе сопровождаются повышением вероятности тромботических осложнений и ишемии кишечной стенки. Полученные данные доказывают большую прогностическую значимость оценки показателей системы свертывания и фибринолиза при острой кишечной непроходимости, а также демонстрируют возможность использования показателей для ранней диагностики осложненного течения патологии и создания персонализированного подхода к терапии и диагностике. лечебно-диагностических подходов.

УДК: 616.12-005.4-:037-08

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА GLN192ARG ГЕНА PON1 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хамидов Диёрбек Абдуллаевич¹ - [ORCID](#),
 Мусашайхов Умиджон Хусанбаевич¹ - [ORCID](#),
 Набиева Дилдора Абдумаликовна² - [ORCID](#),
 Бобоев Кодиржон Тухтабаевич³ - [ORCID](#)

¹ Андижанский государственный медицинский институт

² Ташкентская медицинская академия

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии
saboboev@mail.ru

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиморфизм Gln192Arg; ген **PON1**; параоксоназа-1; молекулярно-генетические маркеры; генетическая предрасположенность; окислительный стресс; сердечно-сосудистые заболевания; не-стабильная стенокардия; стабильная стенокардия.

Введение / Актуальность исследования. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой одно из наиболее распространённых многофакторных заболеваний сердечно-сосудистой системы и является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. В развитии и прогрессировании ИБС участвуют сложные взаимодействия между традиционными факторами риска, нарушениями липидного обмена, окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и генетической предрасположенностью [6].

Особое внимание в последние годы уделяется изучению генетических факторов, влияющих на процессы окисления липидов и развитие атеросклероза. Одним из важных генов-кандидатов является **PON1**, кодирующий фермент

параоксоназу-1, ассоциированный с липопротеинами высокой плотности. Параоксоназа-1 обладает антиоксидантными свойствами и участвует в защите липопротеинов от окислительной модификации, что может иметь важное значение в патогенезе атеросклероза и ИБС [1,4].

Полиморфизм **Gln192Arg (A>G)** гена **PON1** приводит к замене аминокислоты глутамина на аргинин и может влиять на функциональную активность фермента и эффективность антиоксидантной защиты. Однако данные о взаимосвязи данного полиморфизма с риском развития ИБС остаются неоднозначными и могут зависеть от этнических и популяционных особенностей [5,7,8].

В связи с этим изучение ассоциации полиморфизма **Gln192Arg** гена **PON1** с

развитием ИБС представляет научный и практический интерес. Определение генетических маркеров предрасположенности к заболеванию может способствовать совершенствованию раннего прогнозирования сердечно-сосудистого риска и развитию персонализированных подходов к профилактике и лечению ИБС [2,4].

Материал и методы исследования. В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые в зависимости от клинического варианта заболевания были разделены на две группы. Первую группу составили 103 пациента с нестабильной стенокардией, включая прогрессирующую стенокардию. Во вторую группу вошли 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса.

Всем пациентам проводили комплексное клиничко-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки состояния коронарного русла и определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий выполняли коронарную ангиографию. По результатам исследования оценивали наличие и степень стенозирования коронарных артерий.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей риска развития ишемической болезни сердца проводили генотипирование полиморфизма **Gln192Arg (A>G) гена PON1**, кодирующего фермент параоксоназу-1, участвующий в антиоксидантной защите и метаболизме окисленных липидов. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей.

В зависимости от выявленного генотипа определяли частоты аллелей и

генотипов исследуемого полиморфизма. Проводили сравнительный анализ распределения генетических вариантов между группами пациентов с нестабильным и стабильным течением ИБС, а также оценивали взаимосвязь полиморфизма **Gln192Arg (A>G) гена PON1** с клиническим вариантом заболевания и степенью стенозирования коронарных артерий.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики. Для оценки ассоциации генетических вариантов с клиническим течением ИБС рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Ишемическая болезнь сердца является полиэтиологическим заболеванием, в патогенезе которого важную роль играют хроническое системное воспаление и процессы окислительного стресса. В настоящем исследовании была проведена оценка роли полиморфизма Gln192Arg гена PON1 в развитии данного заболевания.

Результаты исследования показали, что аллельный профиль полиморфизма Gln192Arg гена PON1 в основной группе пациентов и группе сравнения существенно различался. Аллель Gln, рассматриваемый как нормальный или обладающий благоприятным эффектом, был выявлен с частотой 80,0% среди участников группы сравнения и являлся доминирующим в данной группе. В то же время среди пациентов основной группы с ишемической болезнью сердца частота данного аллеля была достоверно ниже и составила 69,3% (таблица 1).

Таблица-1

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln192Arg гена PON1 в основной группе пациентов с ИБС и группе сравнения.

Аллели и генотипы	Количество протестированных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Основная группа		Группа сравнения					
	n	%	n	%				
Gln	291	69,3	168	80,0	8,1	0,01	0,6	0,38 - 0,84
Arg	129	30,7	42	20,0	8,1	0,01	1,8	1,2 - 2,63
Gln/Gln	106	50,5	68	64,8	5,8	0,01	0,6	0,34 - 0,9
Gln/Arg	79	37,6	32	30,5	1,6	0,48	1,4	0,83 - 2,27
Arg/Arg	25	11,9	5	4,8	4,1	0,01	2,7	1,04 - 7,04

Выявленная высокая статистическая значимость различий ($p=0,01$) и значение критерия χ^2 Пирсона ($\chi^2=8,1$) свидетельствуют о том, что различия в частоте встречаемости данных аллелей не являются случайными. Значение отношения шансов ниже 1 ($OR=0,6$; 95% CI: 0,38–0,84) указывает на то, что аллель Gln, преобладавший в референсной группе, может рассматриваться как протективный фактор в отношении развития данного заболевания. Это позволяет предположить, что носители данного аллеля могут обладать более высокой устойчивостью сосудистой стенки к воздействию окислительного стресса и развитию атерогенных процессов (таблица 1).

В отличие от этого, частота минорного аллеля Arg среди пациентов с ИБС была достоверно выше по сравнению с условно здоровыми участниками группы сравнения, где она составляла 20,0%, и достигала 30,7%. Рассчитанное значение отношения шансов для данного аллеля подтверждает, что на-

личие аллеля Arg в популяции ассоциировано с повышением риска формирования атеросклеротических изменений в коронарных артериях и развития ишемии миокарда в 1,8 раза ($\chi^2=8,1$; $p=0,01$; $OR=1,8$; 95% CI: 1,20–2,63) (таблица 1).

При анализе распределения генотипов полиморфизма Gln192Arg гена PON1 было установлено, что гомозиготный генотип Gln/Gln, выявленный у большинства условно здоровых участников группы сравнения (64,8%), достоверно реже встречался среди пациентов основной группы с ИБС, где его частота составила 50,5%. Это позволяет рассматривать данный генотип как потенциальный протективный фактор в отношении развития ИБС ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$; $OR=0,6$; 95% CI: 0,34–0,90) (таблица 1).

Частота встречаемости гетерозиготного генотипа Gln/Arg, характеризующегося сочетанием мажорного и минорного аллелей, существенно не различалась между исследуемыми

группами и составила 37,6% и 30,5% соответственно (рисунок 4.4). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, при данном гетерозиготном состоянии наблюдалась тенденция к повышению риска развития заболевания ($\chi^2=1,6$; $p=0,48$; $OR=1,4$; 95% CI: 0,83–2,27) (таблица 1).

Наиболее неблагоприятная картина наблюдалась среди носителей мутантного гомозиготного генотипа Arg/Arg данного локуса. Доля носителей этого генотипа в группе пациентов была почти в 2,5 раза выше по сравне-

нию с референсной группой и составила 11,9% (рисунок 1). В референсной группе частота данного генотипа составляла лишь 4,8%.

Результаты статистического анализа показали, что у носителей генотипа Arg/Arg риск развития ИБС был в 2,7 раза выше. При этом нижняя граница 95% доверительного интервала превышала 1, что подтверждает статистическую значимость выявленной ассоциации ($\chi^2=4,1$; $p=0,01$; $OR=2,7$; 95% CI: 1,04–7,04) (таблица 1).

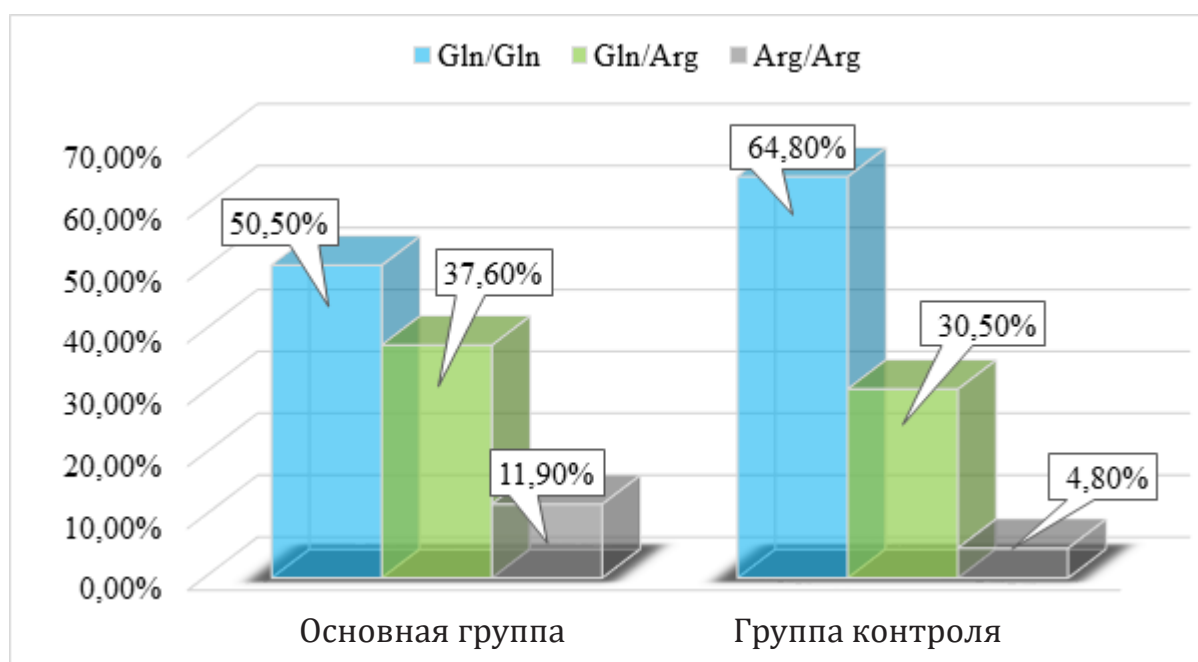


Рисунок 1. Сравнительный анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln192Arg гена PON1 в основной группе пациентов с ИБС и группе сравнения.

Выводы/заклучение. Проведённое исследование показало, что полиморфизм **Gln192Arg гена PON1** ассоциирован с риском развития ишемической болезни сердца. Установлено, что **Gln-аллель** и гомозиготный генотип **Gln/Gln** встречались достоверно чаще среди условно здоровых лиц и могут

рассматриваться как потенциальные протективные факторы в отношении развития ИБС. Напротив, **Arg-аллель** и гомозиготный генотип **Arg/Arg** чаще выявлялись у пациентов с ИБС и были связаны с повышенным риском развития заболевания. Носительство генотипа **Arg/Arg** ассоциировалось с

увеличением риска развития ИБС в 2,7 раза (OR=2,7; 95% CI: 1,04–7,04). Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной значимости полиморфизма **Gln192Arg гена PON1** как молекулярно-генетического маркера предрасположенности к ИБС и могут способствовать совершенствованию раннего прогнозирования риска заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Ashiq S., Ashiq K.** The Role of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biochemical Genetics*. 2021;59(4):919–939. DOI: 10.1007/s10528-021-10043-0.
2. **Baranska M., Rychlik-Sych M., Dudarewicz M., et al.** Polymorphism rs662 (Q192R) of paraoxonase-1 and susceptibility to atherosclerosis of the coronary arteries. *Archives of Medical Science*. 2024;20(4):1328–1333. DOI: 10.5114/aoms/192273.
3. **Darand M., Salehi-Abargouei A., Vahidi Mehrjardi M.Y., et al.** The association of the paraoxonase 1 Q192R polymorphism with coronary artery disease (CAD) and cardiometabolic risk factors in Iranian patients suspected of CAD. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;9:1037940. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1037940.
4. **Hassan M.A., Al-Attas O.S., Hussain T., et al.** The Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene is a risk factor for coronary artery disease in Saudi subjects. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2013;380(1–2):121–128. DOI: 10.1007/s11010-013-1665-z.
5. **Kaur H., Kaur J., Mohan G., et al.** Association between Q192R Polymorphism of Paraoxonase-1 Gene and Risk of Coronary Artery Disease: A Case-control Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2023;17(8):BC05–BC08. DOI: 10.7860/JCDR/2023/63067.18318.
6. **Lawlor D.A., Day I.N.M., Gaunt T.R., et al.** The association of the PON1 Q192R polymorphism with coronary heart disease: findings from the British Women's Heart and Health cohort study and a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2004;5:17. DOI: 10.1186/1471-2350-5-17.
7. **Lavi S., McConnell J.P., Lavi R., et al.** Association between the paraoxonase-1 192Q>R allelic variant and coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(2):158–164. DOI: 10.4065/83.2.158.
8. **Камилов Х.М., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М., Абдуллаев Ш.Р.** // Некоторые результаты исследования полиморфизма генов VEGFA, T330G гена IL2 и их связь с клиническими формами и проявлениями офтальморозацеа. *Advanced ophthalmology Volume 1/Issue 1/2023 Передовая офтальмология. Том 1 • выпуск 1 • 2023, Стр. 104-108.* DOI:org/10.57231/j.ao.2023.1.1.024.
9. **Martínez-Quintana E., Rodríguez-González F., Medina-Gil J.M., et al.** Paraoxonase 1 (Q192R) gene polymorphism, coronary heart disease and the risk of a new acute coronary event. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(1):1–6. DOI: 10.1016/j.arteri.2016.07.005.

SUMMARY

**THE ROLE OF THE GLN192ARG
POLYMORPHISM OF THE PON1
GENE IN THE DEVELOPMENT OF
ISCHEMIC HEART DISEASE**

**Khamidov Diyorbek Abdullaevich¹,
Musashaykhov Umidjon
Khusanbaevich¹,
Nabieva Dildora Abdumalikovna²,
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich³**

¹ Andijan State Medical Institute

² Tashkent Medical Academy

³ Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center of Hematology

saboboev@mail.ru

Keywords: ischemic heart disease; Gln192Arg polymorphism; PON1 gene; paraoxonase-1; molecular genetic markers; genetic predisposition; oxidative stress; cardiovascular diseases; unstable angina; stable angina.

The findings indicate the potential significance of the Gln192Arg polymorphism of the PON1 gene as a molecular genetic marker of predisposition to ischemic heart disease and may contribute to improving the early prediction of disease risk.

Conclusion. The study demonstrated that the Gln192Arg polymorphism of the PON1 gene is associated with the risk of ischemic heart disease. The Gln allele and the homozygous Gln/Gln genotype were found significantly more frequently among apparently healthy individuals and may be considered potential protective factors against the development of ischemic heart disease.

REZUME

**PON1 GENI GLN192ARG
POLIMORFIZMINING
YURAK ISHEMIK KASALLIGI
RIVOJLANISHI BILAN BOG'LIQLIGI**

**Xamidov Diyorbek Abdullaevich¹,
Musashayxov Umidjon Xusanbaevich¹,
Nabieva Dildora Abdumalikovna²,
Boboev Kodirjon Tuxtabaevich³**

¹ Andijon davlat tibbiyot instituti

² Toshkent tibbiyot akademiyasi

³ Respublika ixtisoslashtirilgan
gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi

saboboev@mail.ru

Kalit so'zlar: yurak ishemik kasalligi; Gln192Arg polimorfizmi; PON1 geni; paraoksonaza-1; molekulyar-genetik markerlar; genetik moyillik; oksidlovchi stress; yurak-qon tomir kasalliklari; nostabil stenokardiya; stabil stenokardiya.

Olingan natijalar PON1 genining Gln192Arg polimorfizmi yurak ishemik kasalligiga moyillikning potensial molekulyar-genetik markeri sifatidagi ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi va kasallik rivojlanish xavfini erta prognozlashni takomillashtirishga yordam berishi mumkin.

Xulosa. O'tkazilgan tadqiqot PON1 genining Gln192Arg polimorfizmi yurak ishemik kasalligi rivojlanish xavfi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Gln alleli va gomozigot Gln/Gln genotipi shartli sog'lom shaxslar orasida statistik jihatdan ishonchli ravishda ko'proq uchrashi aniqlandi va ular yurak ishemik kasalligi rivojlanishiga nisbatan potensial himoya omillari sifatida qaralishi mumkin.

УЎК 616.36-004:575.174.015.3

СYP2C9 ГЕНИ Arg144Cys ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА САРКАПЕНИЯ ЮЗАГА КЕЛИШИДАГИ АҲАМИЯТИ

Холиқова Дилрабо Собиржоновна - [ORCID](#)

Жураева Мохигул Азимжановна - [ORCID](#)

Андижон давлат тиббиёт институти, Андижон
dilrabohonholikova@gmail.com

Калит сўзлар: жигар циррози, саркопения, ген, аллел, генотип

Тадқиқотнинг мақсади: CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмининг турли этиологияли жигар циррозида саркопения юзага келишидаги аҳамиятини ўрганиш

Материаллар ва методлар: тадқиқот Андижон давлат тиббиёт институти клиникасининг умумий терапия бўлимида 2024-2025 йилларда шифохона шароитида даволанган беморларда ўтказилди. ДНК изоляцияси ва полиморф ген белгиларининг тахлили Республикаси ихтисослаштирилган гематология илмий амалий тиббиёт маркази биотехнология лабораториясида амалга оширилди. Тадқиқотга 260 нафар жигар циррози мавжуд беморлар жалб этилди. Улар ёзма равишда тадқиқотда иштирок этишга розилик билдиришди.

Тадқиқотга жалб этилганлар асосий ҳамда назорат гуруҳларига ажратилди. Асосий гуруҳни 260 нафар вирусли гепатит В ва С ҳамда алкоголь этиологияли жигар циррози мавжуд беморлар ташкил этди. Ҳар бир асосий гуруҳ ўз навбатида иккита кичик гуруҳга ажратилди. Биринчи кичик гуруҳ саркопения мавжуд иккинчи кичик гуруҳ эса у мавжуд бўлмаган беморлардан иборат

бўлди. Назорат гуруҳи сифатида 40 нафар амалий соғломларлар жалб этилдилар.

Натижалар: турли этиологияли жигар циррозида саркопения юзага келишидаги CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмининг аҳамияти баҳоланди.

Хулоса: CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмининг турли этиологияли жигар циррозида саркопения юзага келишидаги аҳамияти клиник асосланди.

Сўнгги йилларда саркопения нафақат ёши улуг кишиларда, балки турли патологик жараёнлар билан ҳам боғлиқлигига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Қатор муаллифлар томонидан унинг жигарни сурункали диффуз касалликлари, хусусан жигар циррози (ЖЦ), энцефалопатияси, айрим жароҳлик амалиётидан кейинги ҳолатлар билан боғлиқлиги кўрсатилган [1].

Турли муаллифларнинг баҳолашларига кўра, ЖЦ га чалинган беморларнинг 20% дан 70% гача бўлган ҳоллар

да саркопения аниқланади [4,8,13,7]. Шу ўринда саркопения малнутрицияни асосий таркибий қисми эканлигини эсда тутиш лозим. Малнутриция – бу бир ёки бир нечта нутриентларни овқатланишдаги танқисликлари сабабли (ёки ўзлаштиришни бузилиши оқибатида) тана массаси хужайраларининг ўзгариши натижасида жисмоний ва ақлий фаолиятнинг камайиши, касалликларнинг клиник ниҳоясининг бузилиши билан намоён бўладиган синдром ҳисобланади [9].

Сўнги йилларда олимлар жигар циррозида саркопения ривожланишида бир қанча генларнинг муҳим аҳамиятга эга эканлигига эътибор қаратмоқдалар.

Янг ва ҳаммуаллифлар гепатоцеллюляр карцинома (ГКЦ) билан оғриган беморларда (айниқса ЖЦ негизида) ташхисига ҳисса қўшадиган HDAC11 каби ген экспрессиясининг сезиларли даражада юқори бошқарилишини кўрсатишган [17]. Бундай ҳолат уни MyoD билан боғланишини осонлаштиради ва саркопения ривожланишига ёрдам бериш учун эпигенетик ўзгаришлар билан ҳамкорлик қилади.

Яллиғланиш пайтида TLR4 (Toll Like Receptor 4 – Толлга ўхшаш рецептор 4) ва NF-κB1 воситачилигидаги miR-532-3p (microRNA Target – таргет микроРНК) экспрессиясининг пасайтирилиши BAK1 (BCL2 Antagonist/Killer 1) тўпланишига имкон яратади ва мушак хужайралари апоптозига олиб келади [5].

Маълумки, ИЛ-6 ва TNF-α каби яллиғланиш олди омилларининг ошиши оқсил катаболизми, мушаклар атрофияси ва синтезининг ингибирланишининг муҳим сабаблари ҳисобланади. Бундан ташқари, ЖЦ билан оғриган беморларда кўпинча тизимли яллиғла-

ниш ҳамда ИЛ-1β, ИЛ-6 ва TNF in vivo каби яллиғланиш олди омилларининг сезиларли даражада юқори бўлиши кузатилади [2]. TLR4 гени ЖЦ мавжуд беморларда касалликни ўткир ёки сурункали жигар етишмовчилигига ўтишининг асосий омили бўлиб, унинг сигнал йўлларини ингибирлаш нафақат аъзоларнинг зарарланиш даражасини пасайтириши, балки прогнозни яхшилаши мумкин [6]. Юқоридагилар ЖЦ in vivo яллиғланишни келтириб чиқариб, саркопения ривожланишига шароит яратувчи TLR4 ни фаоллаштириш орқали miR-532-3p нинг пасайишига олиб келади.

ЖЦ ривожланишида цитохром P450 генларининг аҳамияти баъзи тадқиқотларда келтирилган [14]. Ксенобиотикларнинг ва токсик агентларнинг гепатотоксик таъсирининг фиброгенезни тезлаштириш бўйича айрим маълумотлар мавжуд [11]. Бу борада цитохром P450 супероиласини ўз ичига олган ксенобиотикларнинг трансформация тизимини ўрганиш истиқболли эканлиги келтирилган. Улардан бири CYP2D6 бўлиб, жигардаги умумий цитохром P450 миқдорининг 2-4% ни ташкил қилади [10].

Цитохром P4501A1, глутатион-S-трансфераза M1, T1 ва P1, N-ацетилтрансфераза 2 генлари полиморфизмларининг бир қатор сурункали мултиомилли касалликларнинг клиник белгилари ва мойиллиги билан боғлиқлиги [15], шунингдек, улардан иккинчиси полиморфизмининг болаларда ўткир дори воситаларидан захарланишнинг клиник кечиш хусусиятлари билан боғлиқлиги кўрсатилган [16]. Бу эса ксенобиотиклар алмашинуви тизими беморларда кўп омилли касалликларга мойиллик ва уларни бо-

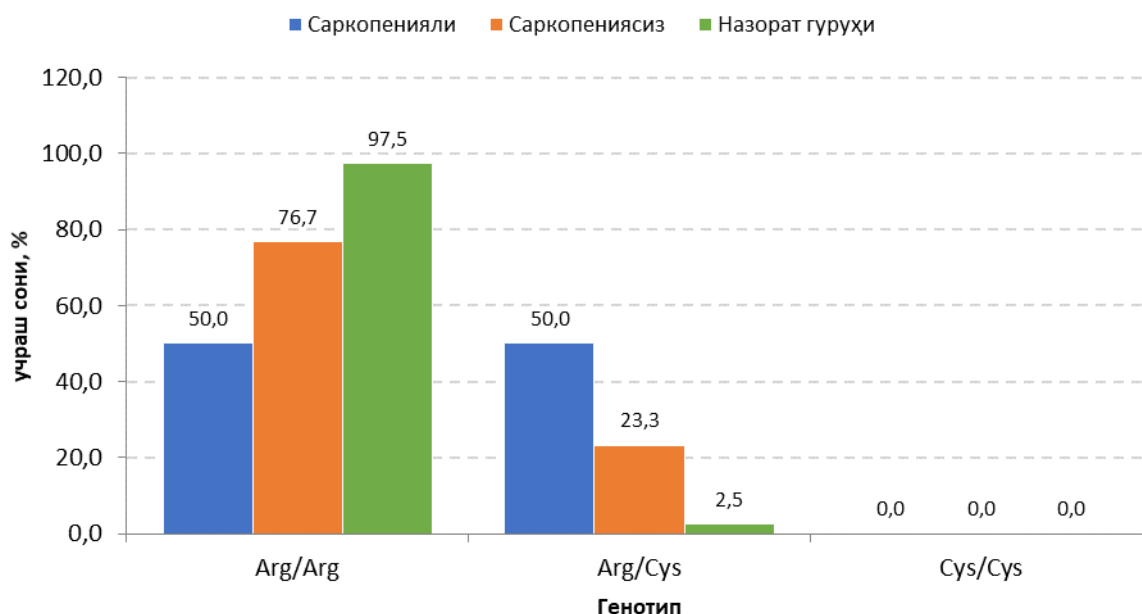
шланғич босқичлари ривожланишида муҳим рол ўйнашини билдиради [12].

Тадқиқотимиз ушбу босқичида турли этиологияли жигар циррози мавжуд беморларда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмини аллели ҳамда генотипларининг учраш частотаси саркопения мавжудлигига қараб қийёсий ўрганилди.

Олинган натижалар жигар циррози саркопения мавжуд, саркопения мавжуд бўлмаган ҳамда назорат гуруҳлари ўртасида аллел ва генотиплар тақсироти асосида ўрганилди.

Вирусли гепатит В этиологияли жигар циррози саркопения мавжуд беморларда CYP2C9 гени Arg144Cys (1-расм).

ВГВ циррози: CYP2C9 Arg144Cys генотиплари частотаси



1-расм. Вирусли гепатит В этиологияли жигар циррози мавжуд беморларда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмини генотипларининг учраш сони

Гуруҳлар ўртасида генотиплар тахлил қилинганда Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда 50,0%, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса 76,7% да аниқланди ($\chi^2=7,61$; $p<0,01$; $RR=0,652$, $OR=0,304$). Бу ўз навбатида, Arg/Arg генотиби саркопения ривожланишига нисбатан шартли прогностик самарага эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Шунингдек, Arg/Cys гетерозигот генотиби саркопения мавжуд беморларда 50,0%, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса 23,3% аниқланди. Гуруҳлар ўртасида фарқ $\chi^2=7,61$; $p<0,01$

бўлиб, Arg/Cys генотиби учун нисбий хавф кўрсаткичи $RR=2,143$, имкониятлар нисбати $OR=3,286$ бўлиши ушбу гетерозигот генотип саркопения ривожланиш хавфини оширувчи омиллардан бири бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Cys/Cys генотиби саркопения мавжуд беморларда ҳам, саркопениясиз беморларда ҳам, назорат гуруҳида ҳам аниқланмади. Шу сабабли ушбу генотип бўйича гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ қайд этилмади.

Вирусли гепатит В этиологияли

жигар циррози саркопения билан кечган беморлар назорат гуруҳи билан солиштирилганда, Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда 50,0%, назорат гуруҳида эса 97,5% ҳолатда қайд этилиб, фарқлар юқори даражада статистик ишончли бўлди ($\chi^2=23,31$; $p<0,001$). Arg/Cys генотиби эса саркопения мавжуд беморларда 50,0%, назорат гуруҳида 2,5% ҳолатда аниқланиб, фарқ $\chi^2=23,31$; $p<0,001$ статистик даражада ишончли бўлди. Arg/Cys генотиби учун $RR=20,0$; $OR=39,0$ бўлиши мазкур генотипнинг саркопения билан кучли боғлиқлигини кўрсатади.

Вирусли гепатит В этиологияли жигар циррози саркопениясиз беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги таҳлилда ҳам Arg/Arg ва Arg/Cys генотиплари бўйича ишончли фарқлар қайд этилди. Arg/Arg генотиби саркопениясиз беморларда 76,7%, назорат гуруҳида эса 97,5% ҳолатда қайд этилди, Arg/Cys генотиби эса саркопениясиз беморларда 23,3%, назорат гуруҳида эса 2,5% ҳолатда аниқланди, фарқлар $\chi^2=8,17$; $p<0,01$ ишончли бўлди. Ушбу олинган натижалар Arg/Cys генотиби жигар циррози мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учрашини, саркопения мавжуд беморларда эса унинг учраши янада юқори эканлигини кўрсатади.

Юқоридаги олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмида Cys аллели ва Arg/Cys гетерозигот генотиби вирусли гепатит В этиологияли жигар циррозида саркопения ривожланишида хавф омил сифатида қараш мумкинлигини кўрсатди. Саркопения мавжуд беморларда Cys аллели ва Arg/Cys генотипининг саркопениясиз беморлар ҳамда назорат гуруҳига нисбатан юқори учраши ушбу генетик вариантлар-

ни саркопения хавфини оширувчи молекуляр-генетик маркерлар сифатида баҳолаш имконини беради.

Шу билан бирга, Arg аллели ва Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда нисбатан камроқ учради. Бу ҳолат мазкур аллел ва генотипнинг саркопения ривожланишига нисбатан эҳтимолий протектив аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Вирусли гепатит С этиологияли жигар циррози саркопения мавжуд беморларда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмининг Arg аллели 71,25% да, Cys аллели эса 28,75% ҳолатларда учраган бўлса, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса ушбу аллеллар мос равишда 86,7% ва 13,3% ҳолатларда учраши аниқланди (5.5-жадвал). Гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлиб $\chi^2=7,27$; $p<0,01$ ни ташкил этди. Мазкур аллел вирусли гепатит С этиологияли жигар циррозида саркопения ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини кўрсатади. Назорат гуруҳи билан қиёсий таҳлил қилинганда ушбу фарқ янада яққол намоён бўлди. Назорат гуруҳида Arg аллели 91,25% ҳолатда, Cys аллели эса 8,75% ҳолатда қайд этилди. Саркопения мавжуд гуруҳдаги беморлар билан назорат гуруҳи ўртасида аллеллар бўйича фарқлар $\chi^2=10,50$; $p<0,01$; $RR=3,28$, $OR=4,20$ ва саркопениясиз кечган гуруҳ ўртасида эса фарқлар $\chi^2=0,99$; $p>0,05$; $RR=1,524$, $OR=1,604$ юқори статистик ишончли даражада қайд этилди.

Олинган натижалар Cys аллели вирусли гепатит С этиологияли жигар циррозида умумий генетик мойиллик белгиси бўлиши мумкинлигини кўрсатади, бироқ саркопения мавжуд беморларда унинг таъсири янада кучлироқ намоён бўлган.

Гурухлар ўртасида генотиплар тахлил қилинганда Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда 45,0%, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса 73,3% да аниқланди ($\chi^2=8,18$; $p<0,01$; $RR=0,614$, $OR=0,298$). Бу ўз навбатида, Arg/Arg генотиби саркопения ривожланишига нисбатан шартли про-
тектив самарага эга бўлиши мумкин-
лигини кўрсатади.

Шунингдек, Arg/Cys гетерозигот ге-

нотиби саркопения мавжуд беморлар-
да 52,5%, саркопения мавжуд бўлмаган
беморларда эса 26,7% аниқланди. Гу-
рухлар ўртасида фарқ $\chi^2=6,87$; $p<0,01$
бўлиб, Arg/Cys генотиби учун нисбий
хавф кўрсаткичи $RR=1,969$, имкони-
ятлар нисбати $OR=3,039$ бўлиши ушбу
гетерозигот генотип саркопения риво-
жланиш хавфини оширувчи омиллар-
дан бири бўлиши мумкинлигини кўр-
сатади (1-жадвал).

1-жадвал

**Вирусли гепатит С этиологияли жигар циррози мавжуд беморларда
CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмини генотипларининг учраш сони**

Генотип	ВГС цирро- зи + сарко- пения	ВГС циррози, саркопениясиз	Назорат гуруҳи (n=40)	χ^2 ва P	RR, 95%CI	OR, 95% CI
Arg/Arg	18 (45,0%)	44 (73,3%)	33 (82,5%)	$\chi^2=8,18$; $p<0,01$	$RR=0,614$; 95% CI = 0,422-0,893	$OR=0,298$; 95% CI = 0,128-0,693
Arg/Cys	21 (52,5%)	16 (26,7%)	7 (17,5%)	$\chi^2=6,87$; $p<0,01$	$RR=1,969$; 95% CI = 1,179-3,288	$OR=3,039$; 95% CI = 1,307-7,070
Cys/Cys	1 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$\chi^2=1,52$; $p>0,05$	$RR=inf$; 95% CI = NaN-inf	$OR=inf$; 95% CI = NaN-inf

Cys/Cys генотиби саркопения мав-
жуд беморларда ҳам, саркопениясиз
беморларда ҳам, назорат гуруҳида ҳам
аниқланмади. Шу сабабли ушбу гено-
тип бўйича гурухлар ўртасида стати-
стик жиҳатдан аҳамиятли фарқ қайд
этилмади.

Вирусли гепатит С этиологияли
жигар циррози саркопения билан кеч-
ган беморлар назорат гуруҳи билан
солиштирилганда, Arg/Arg генотиби
саркопения мавжуд беморларда 45,0%,
назорат гуруҳида эса 82,5% ҳолатда
қайд этилиб, фарқлар юқори даражада
статистик ишончли бўлди ($\chi^2=12,17$;

$p<0,001$). Arg/Cys генотиби эса сарко-
пения мавжуд беморларда 52,5%, назо-
рат гуруҳида 17,5% ҳолатда аниқланиб,
фарқ $\chi^2=10,77$; $p<0,01$ статистик дара-
жада ишончли бўлди. Arg/Cys геноти-
пи учун $RR=3,000$; $OR=5,211$ бўлиши
мазкур генотипнинг саркопения билан
кучли боғлиқлигини кўрсатади.

Вирусли гепатит С этиологияли жи-
гар циррози саркопениясиз беморлар
ва назорат гуруҳи ўртасидаги тахлил-
да ҳам Arg/Arg ва Arg/Cys генотиплари
бўйича ишончли фарқлар қайд этилди.
Arg/Arg генотиби саркопениясиз бе-
морларда 73,3%, назорат гуруҳида эса

82,5% ҳолатда қайд этилди, Arg/Cys генотиби эса саркопениясиз беморларда 26,7%, назорат гуруҳида эса 17,5% ҳолатда аниқланди, фарқлар $\chi^2=1,14$; $p>0,05$ ишончли бўлди. Ушбу олинган натижалар Arg/Cys генотиби жигар циррози мавжуд беморларда назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учрашини, саркопения мавжуд беморларда эса унинг учраши янада юқори эканлигини кўрсатади.

Юқоридаги олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмида Cys аллели ва Arg/Cys гетерозигот генотиби вирусли гепатит С этиологияли жигар циррозида саркопения ривожланишида хавф омил сифатида қараш мумкинлигини кўрсатди. Саркопения мавжуд беморларда Cys аллели ва Arg/Cys генотипининг саркопениясиз беморлар ҳамда назорат гуруҳига нисбатан юқори учраши ушбу генетик вариантларни саркопения хавфини оширувчи молекуляр-генетик маркерлар сифатида баҳолаш имконини беради.

Шу билан бирга, Arg аллели ва Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда нисбатан камроқ учради. Бу ҳолат мазкур аллел ва генотипнинг саркопения ривожланишига нисбатан эҳтимолий протектив аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Гуруҳлар ўртасида генотиплар таҳлил қилинганда Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда 45,0%, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса 75,0% да аниқланди ($\chi^2=5,27$; $p<0,05$; $RR=0,600$, $OR=0,273$). Бу ўз навбатида, Arg/Arg генотиби саркопения ривожланишига нисбатан шартли протектив самарага эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Шунингдек, Arg/Cys гетерозигот ге-

нотиби саркопения мавжуд беморларда 55,0%, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда эса 25,0% аниқланди. Гуруҳлар ўртасида фарқ $\chi^2=5,27$; $p<0,05$ бўлиб, Arg/Cys генотиби учун нисбий хавф кўрсаткичи $RR=2,200$, имкониятлар нисбати $OR=3,667$ бўлиши ушбу гетерозигот генотип саркопения ривожланиш хавфини оширувчи омиллардан бири бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

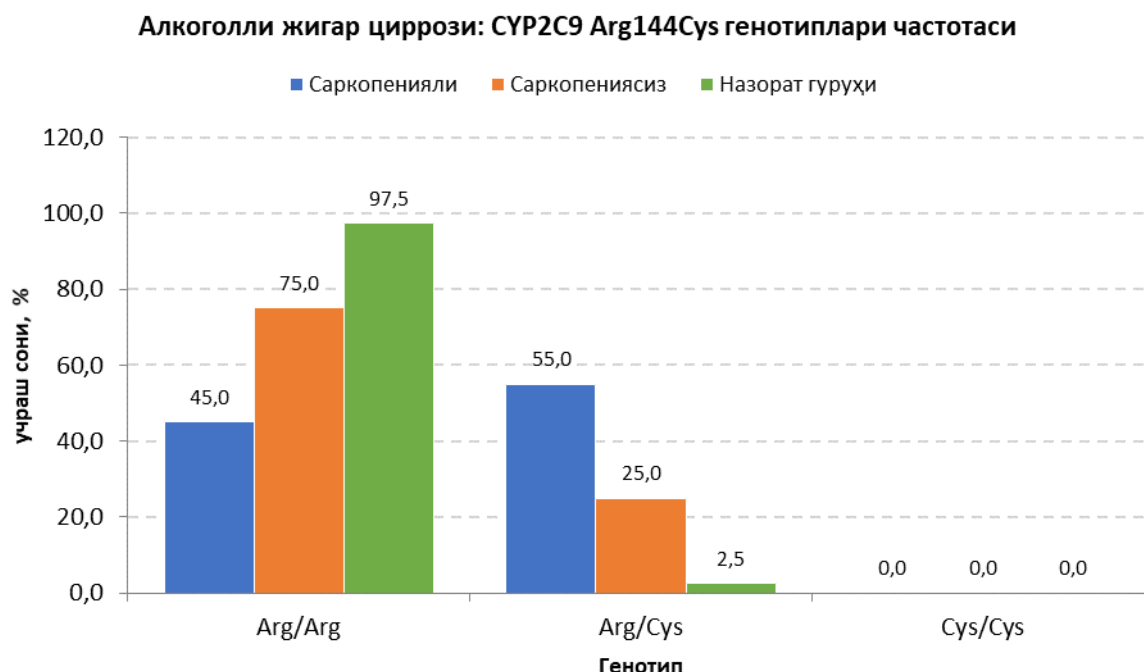
Cys/Cys генотиби саркопения мавжуд беморларда ҳам, саркопениясиз беморларда ҳам, назорат гуруҳида ҳам аниқланмади. Шу сабабли ушбу генотип бўйича гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ қайд этилмади.

Алкоголь этиологияли жигар циррози саркопения билан кечган беморлар назорат гуруҳи билан солиштирилганда, Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда 45,5%, назорат гуруҳида эса 97,5% ҳолатда қайд этилиб, фарқлар юқори даражада статистик ишончли бўлди ($\chi^2=22,97$; $p<0,001$). Arg/Cys генотиби эса саркопения мавжуд беморларда 55,0%, назорат гуруҳида 2,5% ҳолатда аниқланиб, фарқ $\chi^2=22,97$; $p<0,001$ статистик даражада ишончли бўлди. Arg/Cys генотиби учун $RR=22,000$; $OR=47,667$ бўлиши мазкур генотипнинг саркопения билан кучли боғлиқлигини кўрсатади.

Алкоголь этиологияли жигар циррози саркопениясиз беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги таҳлилда ҳам Arg/Arg ва Arg/Cys генотиплари бўйича ишончли фарқлар қайд этилди. Arg/Arg генотиби саркопениясиз беморларда 75,0%, назорат гуруҳида эса 97,5% ҳолатда қайд этилди, Arg/Cys генотиби эса саркопениясиз беморларда 25,0%, назорат гуруҳида эса 2,5% ҳолатда

аниқланди, фарқлар $\chi^2=8,54$; $p<0,01$ ишончли бўлди. Ушбу олинган натижалар Arg/Cys генотиби жигар циррози мавжуд беморларда назорат гуруҳига

нисбатан кўпроқ учрашини, саркопения мавжуд беморларда эса унинг учраши янада юқори эканлигини кўрсатади (2-расм).



2-расм. Алкоголли жигар циррози мавжуд беморларда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмини генотипларининг учраш сони

Юқоридаги олинган натижалардан келиб чиққан ҳолда CYP2C9 гени Arg144Cys полиморфизмида Cys аллели ва Arg/Cys гетерозигот генотиби алкоголь этиологияли жигар циррозида саркопения ривожланишида хавф омил сифатида қараш мумкинлигини кўрсатди. Саркопения мавжуд беморларда Cys аллели ва Arg/Cys генотипининг саркопениясиз беморлар ҳамда назорат гуруҳига нисбатан юқори учраши ушбу генетик вариантларни саркопения хавфини оширувчи молекуляр-генетик маркерлар сифатида баҳолаш имконини беради.

Шу билан бирга, Arg аллели ва Arg/Arg генотиби саркопения мавжуд беморларда нисбатан камроқ учради. Бу ҳолат мазкур аллел ва генотипнинг

саркопения ривожланишига нисбатан эҳтимолий протектив аҳамиятга эга бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Салимов У.Р., Стома И.О., Федорук Д.А., Ковалев А.А., Щерба А.Е., Руммо О.О. Саркопения хронических болезней печени. Можем ли мы предвидеть осложнения? Трансплантология. 2022;14(4):408–420. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-408-420>
2. Albillos A, Martin-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. (2022) 19:112–34.
3. Allen SL, Quinlan JI, Dhaliwal A, Arm-

- strong MJ, Elsharkawy AM, Greig CA, et al.
4. Budui S.L., Rossi A.P., Zamboni M. The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.*, 2015, 12(1), 22-26.
5. Chen FX, Shen Y, Liu Y, Wang HF, Liang CY, Luo M. Inflammation-dependent downregulation of miR-532-3p mediates apoptotic signaling in human sarcopenia through targeting BAK1. *Int J Biol Sci.* (2020) 16:1481-94.
6. Engelmann C, Sheikh M, Sharma S, Kondo T, Loeffler-Wirth H, Zheng YB, et al. Toll-like receptor 4 is a therapeutic target for prevention and treatment of liver failure. *J Hepatol.* (2020) 73:102-12.
7. Englesbe M.J., Patel S.P., He K., Lynch R.J., Schaubel D.E., Harbaugh C., Holcombe S.A., Wang S.C., Segev D.L., Sonnenday C.J. Sarcopenia and post-liver transplant mortality. *J. Am. Coll. Surg.*, 2010, 211(2), 271-278.
8. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., Bales C., Baracos V., Guttridge D., Jatoi A., Kalantar-Zadeh K., Lochs H., Mantovani G., Marks D., Mitch W.E., Muscaritoli M., Najand A., Ponikowski P., Rossi Fanelli F., Schambelan M., Schols A., Schuster M., Thomas D., Wolfe R., Anker S.D. Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.*, 2008, 27(6), 793-799.
9. Facts for life (PDF) (4th ed.). New York: United Nations Children's Fund. 2010. pp. 61 and 75.
10. Guengerich F.P., P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry, New York (2005), pp. 377-530.
11. Ivashkin V. T., D. L. Nepomnyashchikh, and S. V. Aidagulova, Ros. Zhurn. Gastroenterol. Gepatol. Koloproktol., No. 2, 20-29 (2009).
12. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A, Makarova S. I., and Grishanova A. Yu., Inform. Vestn. VOGiS, 10, No. 3, 514-519 (2006).
13. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M., Lieffers J.R., Baracos V.E., Bain v.G., Sawyer M.B. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 10(2), 166-173.
14. Nepomnyashchikh DL, Vavilin VA, Aidagulova SV, Makarova SI, Karavaeva YY, Shchepotina EG, Postnikova OA, Nokhrina ZhV, Vinogradova EV, Lyakhovich VV. Cytochrome P450 2D6 polymorphism is a molecular genetic marker of liver cirrhosis progression. *Bull Exp Biol Med.* 2012 Mar;152(5):633-6. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-012-1595-x. PMID: 22803153.
15. Vavilin V. A., Makarova S. I., Lyakhovich V. V., and Gavalov S. M, *Genetika*, 38, No. 4, 539-545 (2002).
16. Vavilin V.A., Safronova O.G., Manakin N.A., et al., *Byull. Eksp. Biol. Med.*, 139, No. 4, 424-427 (2005).
17. Yang Y, Deng X, Chen X, Chen S, Song L, Meng M, et al. Landscape of active enhancers developed de novo in cirrhosis and conserved in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res.* (2020) 10:3157-78.
18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73-84, 2016.
19. Zaganas I, Pajeôcka K, Wendel Nielsen C, Schousboe A, Waagepetersen HS, Plaitakis A. The effect of pH and ADP on ammonia affinity for human glutamate dehydrogenases. *Metab Brain Dis* 28: 127-131, 2013.

20. Zakrevskiy AI, Fedorova AA, Pasechnik IN, Kutepov DE. Sarcopenia: how to diagnose it? *Clinical Nutrition and Metabolism*. 2021;2(1):13-22.
21. Zhai Y, Xiao Q. The Common Mechanisms of Sarcopenia and NAFLD. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 6297651. <https://doi.org/10.1155/2017/6297651>
22. Zhang F, Li W. Vitamin D and Sarcopenia in the Senior People: A Review of Mechanisms and Comprehensive Prevention and Treatment Strategies. *Ther Clin Risk Manag*. 2024; 20:577-595. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S471191>
23. Zhang F, Liu L. & Li W. Correlation of sarcopenia with progression of liver fibrosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a study from two cohorts in China and the United States. *Nutr J* 24, 6 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01081-0>
24. Zhao Y, Niu Q, Yang S, Yang J, Zhang Z, Geng S, et al. Inhibition of BET family proteins suppresses African swine fever virus infection. *Microbiol Spectr*. (2022) 10: e0241921.
25. Zhuang YP, Wang SQ, Pan ZY, Zhong HJ, He XX. Differences in complications between hepatitis B-related cirrhosis and alcohol-related cirrhosis. *Open Med (Wars)*. 2021;17(1):46-52. Published 2021 Dec 6. doi:10.1515/med-2021-0401.
26. Zou Y, Li Z., Zou Y, Hao H., Li N., Li Q. An FBX040 knockout generated by CRISPR/Cas9 causes muscle hypertrophy in pigs without detectable pathological effects. *Biochem Biophys Res Commun*. (2018) 498:940-5.

РЕЗЮМЕ

**ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Arg144Cys
ГЕНА CYP2C9 В ВОЗНИКНОВЕНИИ
САРКАПИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**Холикова Дилрабо Собиржоновна,
Жураева Мохигул Азимжановна**

*Андижанский государственный
медицинский институт, Андижон
dilrabohonholikova@gmail.com*

Ключевые слова: цирроз печени, сарко-
пения, ген, аллель, генотип

Цель исследования: Изучение значимо-
сти полиморфизма Arg144Cys гена CYP2C9
в развитии саркопении при циррозе печени
различной этиологии.

Материалы и методы: Выделение ДНК
и анализ полиморфных генных маркеров
проводились в биотехнологической лабо-
ратории Республиканского специализиро-
ванного научно-практического медицин-
ского центра гематологии. В исследование
были включены 260 пациентов с циррозом
печени.

Участники исследования были разде-
лены на основную и контрольную группы.
Основная группа состояла из 260 пациен-
тов с вирусным гепатитом В и С и циррозом
печени алкогольной этиологии. Каждая
основная группа, в свою очередь, была раз-
делена на две подгруппы. Первая подгруп-
па состояла из пациентов с саркопенией, а
вторая – из пациентов без нее. В качестве
контрольной группы были отобраны 40
практически здоровых человек.

Результаты: была оценена значимость
полиморфизма Arg144Cys гена CYP2C9 в
развитии саркопении при циррозе печени
различной этиологии.

Вывод: клинически подтверждена зна-
чимость полиморфизма Arg144Cys гена
CYP2C9 в развитии саркопении при цирро-
зе печени различной этиологии.

SUMMARY

**SIGNIFICANCE OF THE CYP2C9 GENE
Arg144Cys POLYMORPHISM IN
THE OCCURRENCE OF SARCAPENIA
IN LIVER CIRRHOSIS OF VARIOUS
ETIOLOGY**

**Khalikova Dilrabo Sobirjonovna,
Juraeva Mohigul Azimzhanovna**

*Andijan State Medical Institute, Andijan
dilrabohonholikova@gmail.com*

Keywords: liver cirrhosis, sarcopenia,
gene, allele, genotype

Aim of the study: To study the signifi-
cance of the CYP2C9 gene Arg144Cys poly-
morphism in the development of sarcopenia
in liver cirrhosis of various etiologies

Materials and methods: DNA iso-
lation and analysis of polymorphic gene
markers were carried out in the biotech-
nology laboratory of the Republican Spe-
cialized Scientific Practical Medical Center
of Hematology. 260 patients with liver cir-
rhosis were involved in the study.

Those involved in the study were di-
vided into the main and control groups.
The main group consisted of 260 patients
with viral hepatitis B and C and liver cir-
rhosis of alcoholic etiology. Each main
group, in turn, was divided into two sub-
groups. The first subgroup consisted of
patients with sarcopenia and the second
subgroup consisted of patients without it.
As a control group, 40 practically healthy
subjects were recruited.

Results: The significance of the
CYP2C9 gene Arg144Cys polymorphism in
the development of sarcopenia in liver cir-
rhosis of various etiologies was assessed.

Conclusion: The significance of the
CYP2C9 gene Arg144Cys polymorphism in
the development of sarcopenia in liver cir-
rhosis of various etiologies was clinically
substantiated.

УДК 579.61:616.2-022-053.2

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ

Шамсиев Фуркат Мухитдинович¹ - [ORCID](#),
 Узакова Шохсанам Бахромовна¹ - [ORCID](#),
 Азизова Нигора Давлятовна¹ - [ORCID](#),
 Каримова Мафтуна Худойберган кизи¹ - [ORCID](#),
 Иномов Боходир Нийматжонович¹ - [ORCID](#),
 Алиев Алибек Олимхонович¹ - [ORCID](#)

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент, Узбекистан

²Национальный детский пульмонологический центр, г. Ташкент, Узбекистан
pulmonology_rsnpmc@mail.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, микробные ассоциации.

ВВЕДЕНИЕ. Муковисцидоз (МВ) – одно из наиболее распространённых наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленное мутациями в гене CFTR, которое приводит к нарушению транспорта хлоридов и повышению вязкости секретов экзокринных желёз. Поражение бронхолёгочной системы остаётся основной причиной инвалидизации и летальности пациентов с МВ во всём мире. Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях, обусловленный нарушением мукоцилиарного клиренса, создаёт благоприятные условия для персистенции бактериальных патогенов, среди которых ведущая роль принадлежит *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.

В последние десятилетия отмечается изменение микробиологического

пейзажа при МВ: наряду с классическими патогенами всё чаще выделяются мультирезистентные штаммы, представители *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., а также грибы рода *Aspergillus*. Особое значение приобретает феномен микробных ассоциаций, которые могут модулировать вирулентность и антибиотикорезистентность отдельных компонентов. В Узбекистане эпидемиологические и микробиологические особенности МВ у детей остаются недостаточно изученными, что ограничивает разработку региональных клинических протоколов.

Цель настоящего исследования – провести комплексную микробиологическую характеристику патогенов дыхательного тракта у детей с МВ с оценкой их антибиотикочувствительности

и анализом возрастных и половых особенностей колонизации.

Материалы и методы. Дизайн исследования. Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое включены 106 детей (58 мальчиков, 48 девочек) в возрасте от 0 до 14 лет с верифицированным диагнозом МВ, находившихся на лечении в отделении пульмонологии РСНПМЦ Педиатрии (г. Ташкент) в период 2023–2025 гг. Диагноз МВ установлен на основании клинических данных, результатов потовой пробы и/или генетического анализа.

Материал для исследования. Бактериологическому исследованию подвергались образцы мокроты (при наличии), глубокие мазки с задней стенки глотки, а также бронхоальвеолярный лаваж, полученный при бронхоскопии у пациентов с отсутствием продуктивного кашля. Забор материала проводился при плановых ежеквартальных госпитализациях, а также при обострении заболевания. Диагностически значимым считался титр $\geq 1,0 \times 10^6$ КОЕ/мл.

Микробиологические методы. Идентификацию микроорганизмов осуществляли по культуральным, морфологическим и биохимическим свойствам с использованием стандартных методик. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона с интерпретацией результатов согласно критериям EUCAST (2023). Исследовали следующие группы антимикробных препаратов: пенициллины, цефалоспорины II–IV поколений, карбапенемы, аминогликозиды, макролиды, фторхинолоны, гликопептиды, линкозамиды, полимиксины.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов прово-

дили с использованием пакета программ SPSS Statistics 26.0. Количественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение частот проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Общая структура микрофлоры. При бактериологическом исследовании образцов от 106 детей с МВ положительные результаты получены у 84 пациентов (79,2%), отрицательные – у 22 (20,8%). Спектр выделенных микроорганизмов представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, доминирующими патогенами являлись *P. aeruginosa* (в монокультуре – 20,75%) и *S. aureus* (14,0%). При этом общая частота выявления *P. aeruginosa* (с учётом ассоциаций) составила 45,3%, что согласуется с данными зарубежных регистров, где этот показатель варьирует от 40 до 60% у детей школьного возраста. Обращает внимание значительная доля микробных ассоциаций – 27,4% всех положительных результатов, что подчёркивает сложность микробного сообщества при хронической инфекции.

Частота и структура ассоциаций с участием P. aeruginosa

Среди 48 детей, у которых была выделена *P. aeruginosa* (включая монокультуру и ассоциации), в 22 случаях (45,8%) она присутствовала как моноинфекция, а в 26 (54,2%) – в составе микробных ассоциаций. Наиболее частыми комбинациями являлись (рисунок 1):

✓ *P. aeruginosa* + *S. aureus* – 14 случаев (53,8% от всех ассоциаций);

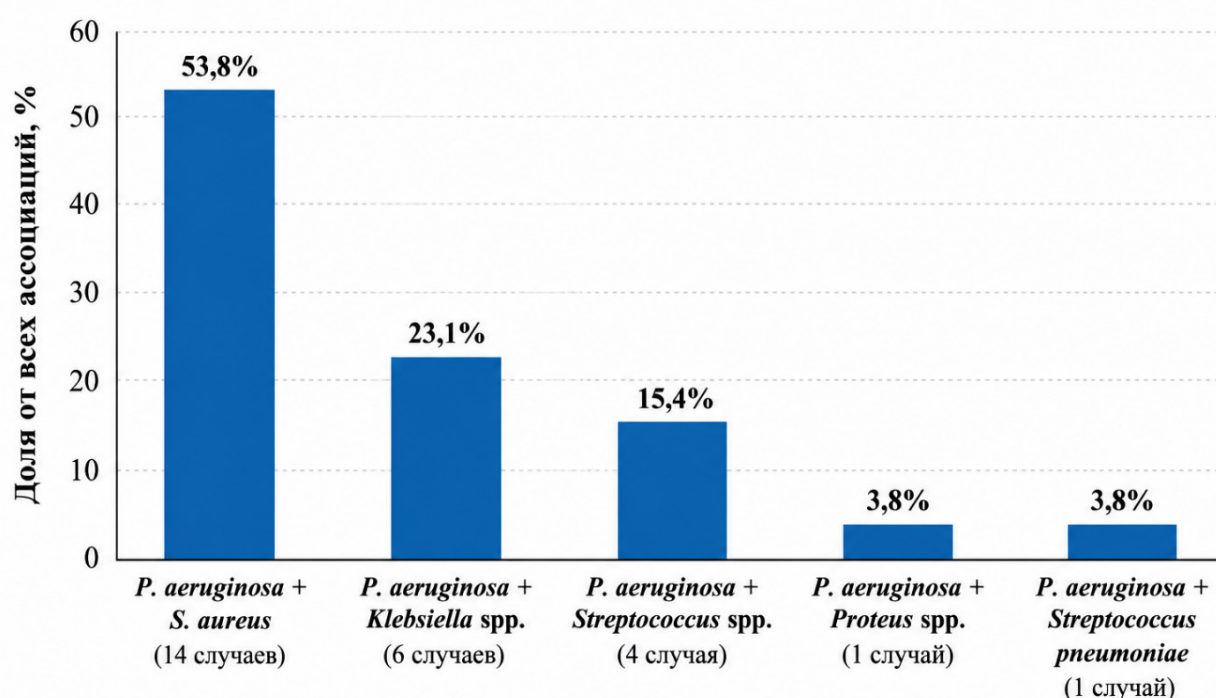
✓ *P. aeruginosa* + *Klebsiella* spp. – 6 (23,1%);

- ✓ P. aeruginosa + Streptococcus spp. – 4 (15,4%);
- ✓ P. aeruginosa + Proteus spp. – 1 (3,8%);
- ✓ P. aeruginosa + Streptococcus pneumoniae – 1 (3,8%).

Таблица 1

**Микробиологический спектр возбудителей дыхательных
путей у детей с муковисцидозом (n=106)**

Возбудитель	Абс.	%
Staphylococcus aureus	15	14,0
Pseudomonas aeruginosa	22	20,75
Klebsiella pneumoniae	2	1,9
Klebsiella spp.	7	6,6
Escherichia coli / Streptococcus pyogenes	1	0,9
Staphylococcus haemolyticus	1	0,9
Staphylococcus epidermidis	1	0,9
S. aureus + P. aeruginosa	14	13,2
Candida spp.	1	0,9
Shewanella putrefaciens	1	0,9
Streptococcus spp.	2	1,9
Klebsiella spp. + S. aureus	1	0,9
Streptococcus pneumoniae + P. aeruginosa	4	3,8
Acinetobacter spp. + S. aureus	2	1,9
Klebsiella spp. + P. aeruginosa	6	5,7
Proteus spp. + P. aeruginosa	1	0,9
Klebsiella spp. + Candida spp.	1	0,9
Streptococcus spp. + P. aeruginosa	1	0,9
Acinetobacter spp.	1	0,9
Отрицательный результат	22	20,75
Всего	106	100



Примечание: проценты рассчитаны от общего числа микробных ассоциаций с участием *P. aeruginosa* (n=26).

Рисунок 1. Структура микробных ассоциаций с участием *Pseudomonas aeruginosa* у детей с МВ (%)

Полученные данные подтверждают высокую частоту ко-колонизации *P. aeruginosa* и *S. aureus*, что может быть обусловлено синергизмом этих патогенов в формировании биоплёнок. Предполагается, что *S. aureus* создаёт анаэробные ниши, способствующие переходу *P. aeruginosa* в мукоидный фенотип, что ухудшает прогноз заболевания.

Возрастные и половые особенности изолированной P. aeruginosa

При анализе возрастной структуры изолированной *P. aeruginosa* (22 случая) установлено, что наиболее высокая частота регистрируется в группе 7–14 лет – 59,1% (13 случаев), в то время как в группе 3–6 лет – 27,3% (6 случаев), а среди детей 0–2 лет – лишь 13,6% (3 случая). Различия статистиче-

ски значимы ($\chi^2=7,84$; $p=0,02$) (рисунок 2).

Данная тенденция согласуется с литературными данными о том, что манифестация хронической синегнойной инфекции происходит преимущественно в школьном возрасте, что связано с расширением социальных контактов, учащением обострений и длительностью антибиотикотерапии.

Гендерных различий в частоте выделения *P. aeruginosa* не выявлено: среди 22 детей с моноинфекцией девочки составили 36,4% (n=8), мальчики – 63,6% (n=14), однако при расчёте на общее число пациентов каждого пола различия оказались недостоверными ($p=0,34$).

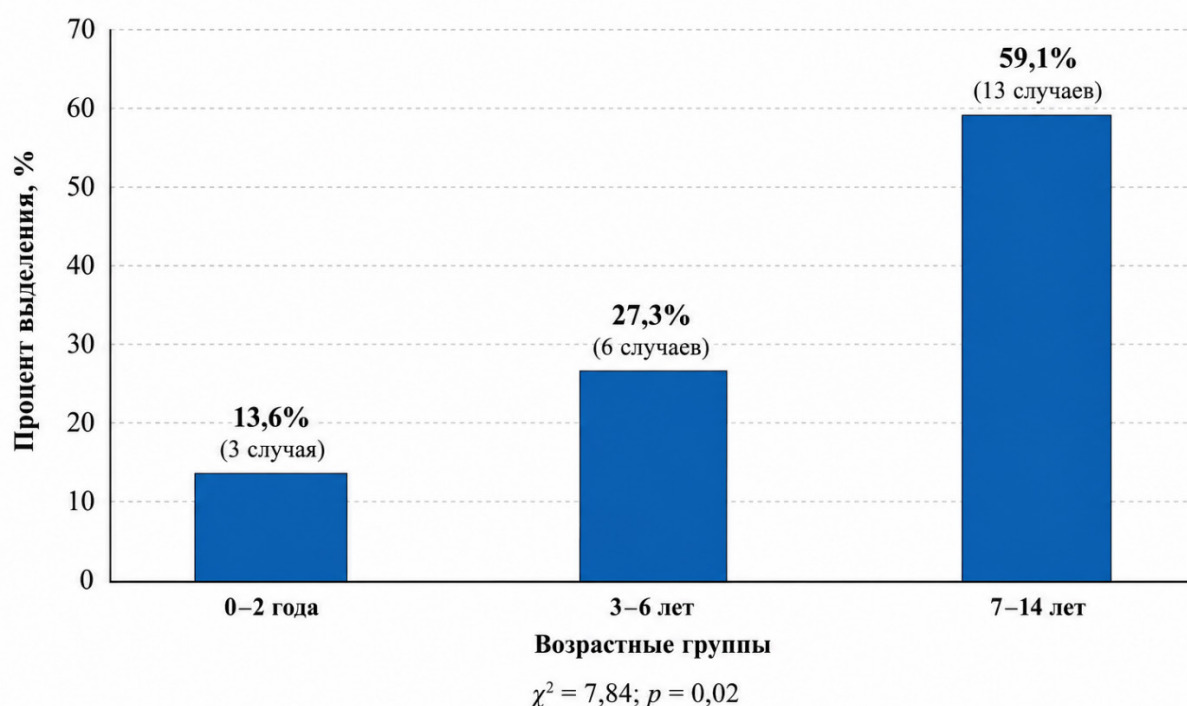


Рисунок 2. Распределение изолированной *P. aeruginosa* по возрастным группам

Антибиотикорезистентность основных патогенов

Результаты оценки чувствительности *S. aureus* представлены в таблице 2. Установлено, что 100% штаммов сохраняют чувствительность к гликопептидам (ванкомицин) и карбапенемам, что позволяет рассматривать эти препараты как резервные средства для терапии тяжёлых инфекций. Высокая чувствительность отмечена также к цефалоспорином III поколения (91%) и аминогликозидам (85%). В то же время резистентность к пенициллинам достигала 30%, к цефалоспорином II поколения – 60%, а к линкозамидам – 80%.

Таблица 2

Чувствительность *Staphylococcus aureus* к антимикробным препаратам

Антибиотик	Чувствительные, %	Резистентные, %
Пенициллины	60	30
Цефалоспорины II поколения	40	60
Цефалоспорины III поколения	91	9
Цефалоспорины IV поколения	80	20

Антибиотик	Чувствительные, %	Резистентные, %
Карбапенемы	100	0
Макролиды	80	20
Аминогликозиды	85	6
Фторхинолоны	50	50
Гликопептиды	100	0
Линкозамиды	20	80

Полученные данные свидетельствуют о сохранении чувствительности *S. aureus* к препаратам «резерва», однако рост устойчивости к макролидам и фторхинолонам (20–50%) требует осторожности при их эмпирическом назначении.

Что касается *P. aeruginosa* (таблица 3), наиболее благоприятный профиль чувствительности отмечен к полимиксидам (колистин) – 100%, а также к аминогликозидам – 83%. В то же время настораживает низкая чувствительность к карбапенемам (20%) и цефалоспорином III поколения (22%), что, вероятно, обусловлено широким применением этих препаратов в предшествующей терапии. Резистентность к β -лактамам составила 18%, к карбапенемам – 26%.

Таблица 3

Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антимикробным препаратам

Антибиотик	Чувствительные, %	Резистентные, %
Аминогликозиды	83	17
Карбапенемы	20	26
Цефалоспорины III поколения	22	17,4
β -лактамы	10	18
Макролиды	–	40
Полимиксины	100	0

Интересно, что уровень резистентности *P. aeruginosa* к аминогликозидам (17%) оказался существенно ниже, чем в некоторых европейских регистрах (до 30–40%), что может отражать локальные особенности применения антибиотиков в Узбекистане. Однако крайне низкая активность карбапенемов (лишь каждый пятый штамм чувствителен) представляет серьёзную клиническую проблему.

Корреляция между типом возбудителя и тяжестью состояния

При сопоставлении микробиологических данных с клиническими проявлениями (частота обострений, индекс массы тела, показатели функции внешнего дыхания – не представлены в данной статье) отмечено, что пациенты с ассоциацией *P. aeruginosa* + *S. aureus* имели более тяжёлое течение МВ: у них чаще регистрировались госпитализации в отделение интенсивной терапии (в 2,1 раза чаще по сравнению с моноинфекцией *S. aureus*; $p=0,03$). Это может быть связано с взаимным усилением патогенности и формированием устойчивых биоплёночных сообществ.

Сравнительный анализ с литературными данными

Результаты нашего исследования в целом соответствуют данным международных регистров (Cystic Fibrosis Foundation Registry, 2022; European CF Registry, 2023), где частота *P. aeruginosa* у детей 6–17 лет составляет 45–50%. Однако обращает внимание более низкая доля *Burkholderia cepacia* complex и *Achromobacter* spp. в нашем исследовании (не выделены), что может быть обусловлено как географическими особенностями, так и меньшей настороженностью в отношении этих микроорганизмов в рутинной практике.

Также наши данные подтверждают наблюдения о смене доминирующих патогенов с возрастом: в группе 0–2 лет преобладает *S. aureus*, а *P. aeruginosa* вытесняет его к школьному возрасту. Это диктует необходимость возрастного подхода к выбору антибактериальной стратегии.

Заключение. У детей с муковисцидозом основными бактериальными патогенами дыхательных путей являются *Pseudomonas aeruginosa* (общая частота колонизации – 45,3%) и *Staphylococcus aureus* (14,0%). В школьном возрасте (7–14 лет) частота изолированной *P. aeruginosa* достигает 59,1%, что указывает на возрастную динамику микробного пейзажа.

Микробные ассоциации с участием *P. aeruginosa* выявлены у 24,5% пациентов, при этом доминирует комбинация *P. aeruginosa* + *S. aureus* (53,8% всех ассоциаций), что ассоциируется с более тяжёлым течением заболевания.

Установлены региональные особенности антибиотикорезистентности: *S. aureus* сохраняет 100% чувствительность к карбапенемам и гликопептидам, а *P. aeruginosa* – к полимиксинам (100%) и аминогликозидам (83%). Низкая активность карбапенемов в отношении *P. aeruginosa* (чувствительность только 20%) требует пересмотра эмпирических схем терапии.

Регулярный микробиологический мониторинг с определением антибиотикочувствительности является обязательным условием персонализированного подхода к лечению детей с МВ, позволяя своевременно корректировать терапию и сдерживать распространение резистентных штаммов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И. Муковисцидоз. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпрактика, 2021. – 680 с. ISBN 978-5-98803-450-6.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., и соавт. // Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)». – М., 2021. – 225 с.
3. Рыжова Н.Н., Воронина О.Л., Лосева Э.В., и соавт. // Микробиом респираторного тракта детей с муковисцидозом. Сибирское медицинское обозрение. 2019; (2):19-28. DOI: 10.20333/2500136-2019-2-19-28.
4. Симонов М.В., Симонова О.И., Чудакова Д.А., и соавт. // Коморбидные состояния у детей с муковисцидозом из различных этнических групп Северо-Кавказского федерального округа. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2024; 5(2): 66-78. DOI: 10.46563/2686-8997-2024-5-2-66-78.
5. Сиянова Е.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., и соавт. // Мониторинг хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(2): 77-86.
6. Тронза Т.В., Воронкова А.Ю., Фатхуллина И.Р., и соавт. // Характеристика основных микробных патогенов у детей с муковисцидозом Московского региона. Архив педиатрии и детской хирургии. 2023; 1(2):12-23. DOI: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-12-23.
7. Salsgiver E.L., Fink A.K., Knapp E.A., et al // Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis. Chest. 2016; 149(2): 390-400. DOI: 10.1378/chest.15-0676.
8. Perikleous E.P., Gkentzi D., Bertzouanis A., et al // Antibiotic resistance in patients with cystic fibrosis: past, present, and future. Antibiotics. 2023; 12(2): 217. DOI: 10.3390/antibiotics12020217.
9. Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Kondratenko O.V., et al // Guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. – Moscow, 2019. – 127 p. ISBN 978-5-94789-905-4.
10. National consensus (2nd edition) «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» / Ed. by E.I. Kondratieva, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranova. – Moscow: BORGES, 2018. – 356 p.
11. Deschamp A.R., Chen Y., Wang W.F., Rasic M., et al // The association between gut microbiome and growth in infants with cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2023; 22(6): 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.08.001.
12. Аветисян Л.Р., Медведева О.С., Чернуха М.Ю., и соавт. // Эпидемиологические и микробиологические особенности хронической инфекции лёгких у больных муковисцидозом, вызванной *Staphylococcus aureus*. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(2): 102-111. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-102-111.

REZUME

**MUKOVISTSIDOZLI BOLALARDA NAFAZ
YO'LLARI QO'ZG'ATUVCHILARINING
MIKROBIOLOGIK PROFILI VA
ANTIBIOTIKLARGA CHIDAMLILIGI:
KOMBINATSIYALANGAN INFEKSIYANING
ROLI**

**Shamsiev Furkat Mukhitdinovich¹,
Uzakova Shokhsanam Baxromovna¹,
Azizova Nigora Davlyatovna¹,
Karimova Maftuna
Khudaybergan qizi¹,
Inomov Bohodir Niymatjonovich¹,
Aliev Alibek Olimkhonovich¹**

¹ Respublika ixtisoslashtirilgan pediatriya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent,
O'zbekiston

² Milliy bolalar pulmonologiya markazi,
Toshkent, O'zbekiston
pulmonology_rsnpmc@mail.ru

Kalit so'zlar: mukovistsidoz, bolalar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, antibiotiklarga chidamlilik, mikroba assotsiatsiyalari.

P. aeruginosa bilan kolonizatsiyaning yuqori chastotasi va uning *S. aureus* bilan birgalikda uchrashi muntazam mikrobiologik monitoring olib borish va mahalliy chidamlilik profilini hisobga olgan holda antibiotik terapiyasini tanlashga shaxsiylashtirilgan yondashuv zarurligini ko'rsatadi.

SUMMARY

**MICROBIOLOGICAL PROFILE
AND ANTIBIOTIC RESISTANCE
OF RESPIRATORY PATHOGENS IN
CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS:
THE ROLE OF POLYMICROBIAL
INFECTION**

**Shamsiev Furkat Mukhitdinovich¹,
Uzakova Shokhsanam Baxromovna¹,
Azizova Nigora Davlyatovna¹,
Karimova Maftuna
Khudaybergan qizi¹,
Inomov Bohodir Niymatjonovich¹,
Aliev Alibek Olimkhonovich¹**

¹Republican Specialized Scientific and
Practical Medical Center of Pediatrics,
Tashkent, Uzbekistan

²National Children's Pulmonology
Center, Tashkent, Uzbekistan
pulmonology_rsnpmc@mail.ru

Keywords: cystic fibrosis, children, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, microbial associations.

The high colonization rate of *P. aeruginosa* and its co-occurrence with *S. aureus* necessitate regular microbiological monitoring and a personalized approach to antibiotic selection based on local resistance profiles.

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ.....	2
1. ABDURAKHMONOVA M.J., MIRKHAMIDOVA P., NISHANBAYEV S.Z., SHAKHMUROVA G.A. PESTITSIDLAR BILAN ZAHARLANGAN HOMILADOR KALAMUSHLAR HAMDA ULAR EMBRIONLARI JIGARI MITOXONDRIYASI MEMBRANASI LIPIDLARNI PEREKISLI OKSIDLANISHI MAHSULOTI MALON DIALDEGID MIQDORIGA SOFOROFLAVONOZID VA NARSISSIN FLAVONOID-LARINING TA'SIRI.....	5
2. АРТИКОВА Д.М., ШАГАЗАТОВА Б.Х. КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНОГО СИНДРОМА ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА.....	11
3. АКНТАМОВА I.A., RAJABOV O.A. GASTROENTEROLOGIK KASALLIKLAR VA BILIAR BUZILISHLAR FONIDA BEMORLARNING STOMATOLOGIK STATUSINI QIYOSIY BAHOLASH.....	17
4. ВАХАБОВА Н.А., РУЗИЕВА Д.М. , РАСУЛОВА Г.А., КУЧКАРОВА А.И. ВЛИЯНИЕ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД И РЕЖИМОВ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НА УРЕАЗОИНГИБИРУЮЩУЮ АКТИВНОСТЬ ЭНДОФИТНЫХ ГРИБОВ ASPERGILLUS SYDOWII STRAIN AV5L И PENICILLIUM VERRUCOSUM AV6L.....	24
5. ГАЙРАТОВ А.Х., АБДУЛЛАЕВА С.И., ХОДЖАЕВА З.А. РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ИРРИГАЦИИ 0,025% РАСТВОРОМ ПОВИДОН-ЙОДА ПРИ ВИТРЕКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОФТАЛЬМИТА.....	34
6. ЗУПАРОВА К.Т. ИЗМЕРЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМ.....	43
7. ЗУПАРОВА К.Т. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА.....	62
8. ИМАНОВ Ф.Е., ХАМРАКУЛОВА М.А. «АТЕРОКЛЕФИТ БИО» ФИТОПРЕПАРАТИНИНГ ЕР ОСТИ КОН ИШЧИЛАРИ ШАХСЛАР ҚОН ЗАРДОБИ БИОКИМЁВИЙ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ САМАРАДОРЛИГИ.....	74
9. ИМИНОВ Б.М., ИРИСКУЛОВ Б.У., АХМЕДОВА Д.Б. НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ.....	81

10. ИСАМУХАМЕДОВА С.С. ФАРМАКОТЕРАПИЯ РАЗНЫХ СТЕПЕНЕЙ ТЯЖЕСТИ АКНЕ..... 91
11. ИСМАДИЯРОВА З.Д., ҲАМРАҚУЛОВА М.А. КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ..... 103
12. KAMILOV KH.M., ZAKIRKHOJAYEV R.A., MUKHAMMADJANOVA M.O. CHORIOCAPILLARIS PERFUSION IN MYOPIC PATIENTS WITH PERIPHERAL CHORIORETINAL DEGENERATION 111
13. KARIMOVA I.I., QO'RG'OSHIN XLORID TA'SIRIDA YUZAGA KELGAN GIPERGLIKEMIYANI O'SIMLIK LARDAN OLINGAN BIOLOGIK FAOL MODDALAR YORDAMIDA KORREKSIYA QILISH 118
14. КЕНЖАЕВ С.М., ХАМРАКУЛОВА М.А. ТОҒ-КОН САНОАТИ ИШЧИЛАРИДА ЎПКА-БРОНХ ТИЗИМИ КАСАЛЛИКЛАРИ ПРОФИЛАКТИКАСИДА ГАЛОТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИ 127
15. МАДУМАРОВА М.М., ХАМРАКУЛОВ Ш.Х. СОЗДАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛЕРГЕНА ИЗ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЫЛИ ТЕКСТИЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ..... 134
16. МАДУМАРОВА М.М. РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПАТОЛОГИИ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ 143
17. МАМАТМУСАЕВА Ф.Ш. ESCHERICHIA COLI КЛИНИК ИЗОЛЯТЛАРИДА МЕТАЛЛО-В-ЛАКТАМАЗАЛАРНИ КОДЛАЙДИГАН ГЕНЛАР ТАҲЛИЛИ..... 151
18. МИРРАХИМОВА М.Х., САИДХОНОВА А.М., САЙИТХОНОВ С.М. АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА АСОСИДА ТАШХИС ВА ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ 157
19. МУХИТДИНОВА К.О., АЛЕЙНИК В.А., НАЖМУТДИНОВА Д.К., БАБИЧ С.М. ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНА И КЛЕКСАНА В СОЧЕТАНИИ С КОНТРИКАЛОМ НА БАЛАНС ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У ЖЕНЩИН В РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ БЕЗ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ 163
20. НАБИЕВА Д.А., ХАМИДОВ Д.А., МУСАШАЙХОВ У.Х., БОБОЕВ К.Т. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-250A ГЕНА LIPSC НА РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА..... 172
21. ОЛИМОВА Л.Г., ЗАРИПОВ Б., АХМЕДОВА Г.Б. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ИХ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ (Литературный обзор) 178

22. РАЗИКОВА И.С., ХОДЖАЕВА Ш.К., РАЗИКОВА Г.Р. БОЛАЛАРДА АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК ФЕНОТИПЛАРИ ВА ҲАМРОҲ АЛЛЕРГИК КАСАЛЛИКЛАР: ЭРТА ДЕБЮТ ВА ҚАЙТАЛАНУВЧИ КЕЧИШНИНГ АҲАМИЯТИ 187
23. САИТМУРОВОДА М.У. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ..... 196
24. САЪДИНОВ П.О., ҚОСИМОВ О.Ш., РАЖАБОВ Г.Х., СЕЙТНАЗАРОВ М.М., БАХРАМОВА Н.Н. ЭКСПЕРИМЕНТАЛ УСУЛДА КУЙДИРГИ ҚЎЗҒАТУВЧИСИГА ҚАРШИ ЗАРДОБ ОЛИШ ЖАРАЁНИДА АГГЛЮТИНАЦИЯ РЕАКЦИЯСИ КЎРСАТКИЧЛАРИ ДИНАМИКАСИ..... 203
25. СУЛАЙМАНОВ Д.А., САБИРОВ Д.Р. ИММУННОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)..... 210
26. ТУРСУНОВ Б.Ф., АХМЕДОВА Д.Б. ДИСЛИПИДЕМИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ..... 221
27. УМАРАЛИЕВ Ф.А., ЮЛДАШЕВА Г.Р., ШАМУХАМЕДОВА Д.Ш. СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТ БИЛАН КЕЧУВЧИ ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИ НОАЛКОГОЛ ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ 230
28. УМАРОВ Т.У., ТАДЖИЕВ Б.М. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В: СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ..... 235
29. FAYZULLAYEVA Z.R., BOLTAYEV F.R. YUZAKI VA CHEGARALANGAN MAHALLIY KUYISHLARNING BAKTERIAL KONTAMINATSIYASINI BAZAVIY VA ZAMONAVIY TASHXISLASH USULLARI 255
30. HAYDAROVA N.A., OCHILOV K.R. YALLIG'LANISHGA QARSHI PREPARATLAR BILAN POLIPRAGMAZIYADA QALQONSIMON BEZNING MORFOLOGIK O'ZGARISHLARINI IMMUNOGISTO-KIMYOVIY(CD 45, KI 67 MARKERLAR ORQALI) BAHOLASH 261
31. ХАЛИЛОВА С.Р., ЮСУПОВА Ш.К., МУСАШАЙХОВА Ш.М., БОБОЕВ К.Т. TNF- α (G-308A) ГЕН ПРОМОТОР ВАРИАЦИЯСИНННГ СЕМИЗЛИК БИЛАН БОҒЛИҚ ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУРИ РИВОЖЛАНИШИДАГИ АҲАМИЯТИ 273

32. KHAMDAMOV B.Z., SAFAROV S.S., NASRITDINOV U.K. IMMUNE-ASSOCIATED BIOCHEMICAL DISTURBANCES IN ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION..... 279
33. ХАМИДОВ Д.А., МУСАШАЙХОВ У.Х., НАБИЕВА Д.А., БОБОЕВ К.Т. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА GLN192ARG ГЕНА PON1 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА..... 287
34. ХОЛИҚОВА Д.С., ЖУРАЕВА М.А. СҮР2С9 ГЕНИ Arg144Cys ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА САРКАПЕНИЯ ЮЗАГА КЕЛИШИДАГИ АҲАМИЯТИ..... 293
35. ШАМСИЕВ Ф.М., УЗАКОВА Ш.Б., АЗИЗОВА Н.Д., КАРИМОВА М.Х., ИНОМОВ Б.Н., АЛИЕВ А.О. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ 303

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

4/2026

Главный редактор Тулаганов А.А.

Отв. секретарь Зияева Ш.Т.

Компьютерная верстка Кахоров Б.А.

Дизайн обложки 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 18.08.2026 г.

Формат А4. Объём 316 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
