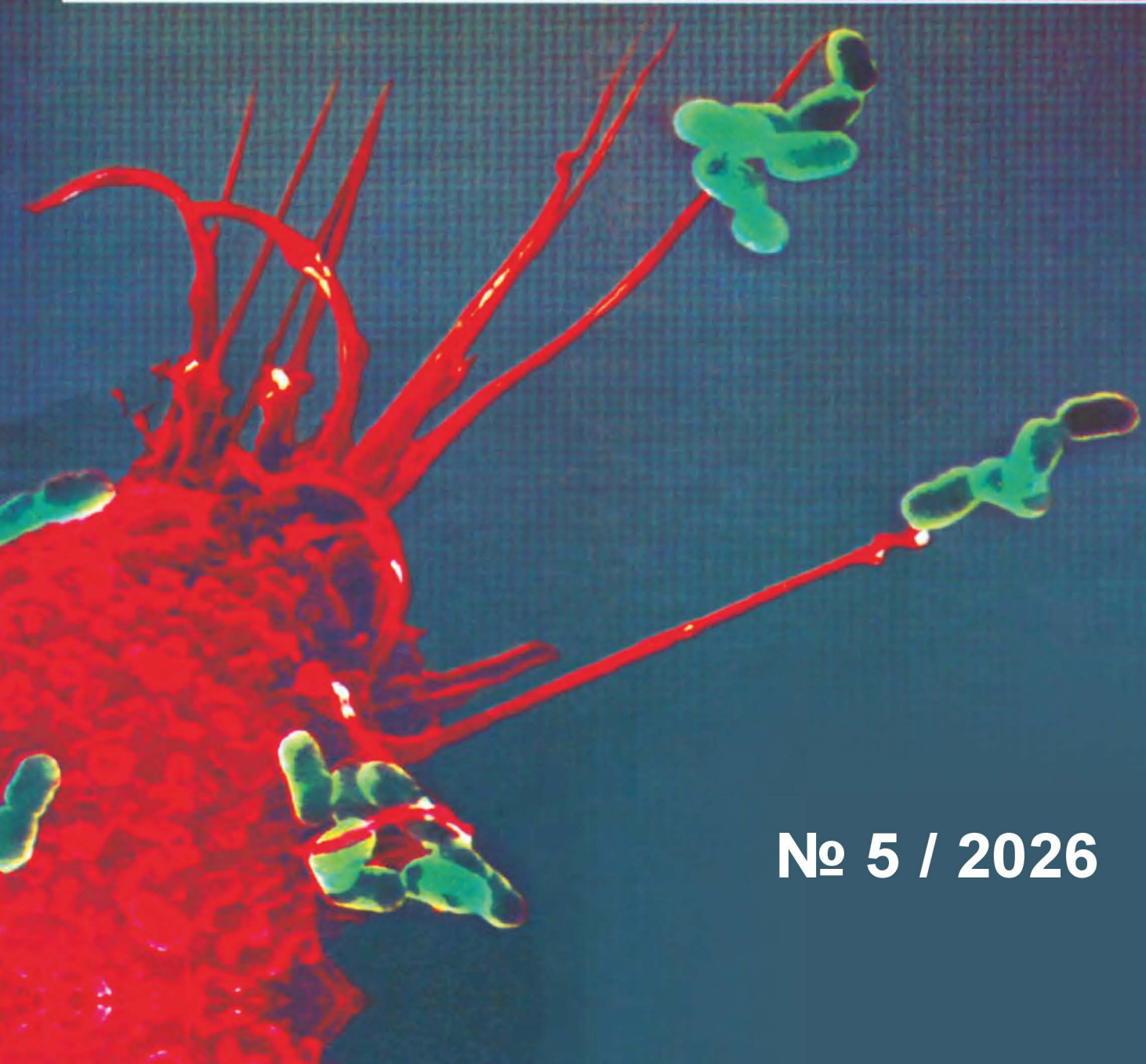
ISSN 2181-5534

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ



№ 5 / 2026

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

5/2026

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. **Туляганов Рустам Турсунович** – д.б.н., проф., каф. фармакологии и клинической фармации ТФИ.
8. **Маматкулов Ибрагим Хамидович (зам. глав. редактора)** – д.м.н., проф., директор НИИХиФ РУз.
9. **Сабиров Джахонгир Рузиевич** – д.м.н., доцент, заместитель директора детск. нац. мед. центра по науке, образованию и международным связям.
10. **Нарзуллаев Нуриддин Умарович** – д.м.н., проф., БухГМИ.
11. **Максудова Лайло Масхутовна (зам. глав. редактора)** – д.м.н., доцент, каф. офтальмол. центра развития проф. квалиф. мед. раб.
12. **Касимов Одилжон Шодиевич** – д.м.н. ведущий научный сотрудник ТашНИИВС.
13. **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. **Қосимов 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 Гулозод Махсутовна** – д.м.н., United RX. США. Штат Иллинойс.
23. **Кравченко Ирина Эдуардовна** – д.м.н., проф., кафедры инф. болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ.

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

UDK: 615.322:615.014.8

«SOMNILAKS NIIVS» BIOLOGIK FAOL QO‘SHIMCHASINING YAROQLILIK MUDDATINI ANIQLASH

Azimjonova Dilafruz Shuxratjon qizi – ОРСИД 0009-0004-5340-5957

Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon, O‘zbekiston
dilafruzazimjonova1997@gmail.com

Kalit so‘zlar: *barqarorlik, yaroqlilik muddati, saqlash sharoitlari, kapsulalar, biologik faol qo‘shimcha, flavonoidlar, tezlashtirilgan saqlash.*

Kirish. Barqarorlik biologik faol qo‘shimchalar (BFQ) sifatining asosiy ko‘rsatkichidir: o‘simlik ekstraktlaridagi flavonoidlar harorat, namlik va yorug‘lik ta’sirida parchalanadi [1, 2], kapsulalar sifati esa tashqi ko‘rinish, parchalanish va faol moddalar miqdori bo‘yicha baholanadi [3]. Mahalliy xomashyo asosidagi kapsulalar barqarorligi tabiiy saqlash usulida o‘rganilgan [4, 5], do‘lana asosida ham BFQ kapsulalari yaratilgan [6, 7]. Toshkent vaksina va zardoblar ilmiy-tadqiqot institutida tog‘rayhon, qalampir yalpiz, arslonquyruq, shandra va do‘lana quruq ekstraktlari asosida tinchlantiruvchi «Somnilaks NIIVS» kapsulalari yaratilgan; texnologik yo‘riqnomada (TI 018979371-019:2025) ularning yaroqlilik muddati 2 yil etib belgilangan.

Tadqiqot maqsadi. «Somnilaks NIIVS» kapsulalarining oddiy va tezlashtirilgan saqlash sharoitlaridagi barqarorligini o‘rganish hamda TIda belgilangan 2 yillik yaroqlilik muddatini tajribaviy baholash.

Materiallar va usullar. «Somnilaks NIIVS» kapsulalari. Bitta kapsulada душица обыкновенная (*Origanum vulgare* L.) o‘ti quruq ekstrakti – 80 mg, мята перечная (*Mentha × piperita* L.) o‘ti quruq ekstrakti – 100 mg, пустырник пятилопастный (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) o‘ti quruq ekstrakti – 100 mg, шандра обыкновенная (*Marrubium vulgare* L.) o‘ti quruq ekstrakti – 60 mg, боярышник (*Crataegus* L.) mevasi va gullari quruq ekstrakti – 60 mg hamda mikrokristall sellyuloza, aerosil va magniy stearat bor; tarkibning o‘rtacha massasi – 510 mg.

Polimer flakonlarga qadoqlangan kapsulalar oddiy (20–25 °C, nisbiy namlik 60 ± 5%; 0, 3, 6, 9, 12-oylar) va tezlashtirilgan (40 ± 2 °C, 75 ± 5%; 0, 1, 2, 3, 6-oylar) sharoitda saqlandi.

Quritishda massa yo‘qotilishi 1,0 g tortmani 100–105 °C da quritib, parchalanish savatchali qurilmada 37 ± 0,5 °C li suvda aniqlandi. Flavonoidlar yig‘indisi alyuminiy xlorid bilan kompleks hosil qilishga asoslangan spektrofotometrik usulda rutin hisobida aniqlandi: kapsula tarkibi 100 ml 60% li etil spirtida eritilib filtrlandi, filtratning 1,0 ml iga 25 ml li kolbada 2% li alyuminiy xlorid eritmasidan 2,0 ml qo‘shildi, 30 daqiqadan so‘ng optik zichlik 410 nm da o‘lchandi va miqdor kalibrlash grafigidan (rutin, 10–60 mkg/ml; R^2 =

0,9996) hisoblandi. Mikrobiologik ko‘rsatkichlar ekish usulida aniqlanib, SanPiN 0366-2019 me’yorlari bilan solishtirildi.

Tadqiqotda UV-Vis spektrofotometr (V-5100, Metash, Xitoy), analitik tarozi (ZEC 21 modeli, Hindiston), parchalanish apparati (Erweka, Germaniya), quritish shkafi (ШС-80-01 СПУ, Rossiya), alyuminiy xlorid («ч.д.а.») va rutinning farmakopeya standart namunasi (rutozid trigidrat, Rossiya) qo‘llanildi.

Natijalar beshta parallel aniqlash (n = 5) asosida hisoblangan o‘rtacha qiymat va uning 95% ishonch oralig‘i ($\bar{X} \pm \Delta X$; P = 0,95) ko‘rinishida taqdim etildi; flavonoidlar yig‘indisining vaqtga bog‘liqligi chiziqli regressiya (eng kichik kvadratlar usuli) bilan baholandi.

Natijalar va muhokama. Mazkur tadqiqotda kapsulalarning barqarorligi flavonoidlar yig‘indisini rutin standart namunasiga nisbatan spektrofotometrik aniqlash orqali baholandi. Olingan natijalardan saqlash jarayonida flavonoidlar miqdorining o‘zgarishini baholash uchun foydalanildi. Boshlang‘ich flavonoidlar yig‘indisi 34,88 mg/kapsulani, ya’ni kapsula tarkibiga nisbatan 68,4 mg/g ni (6,84%) tashkil etdi.

Oddiy sharoitda 12 oy davomida kapsulalar tashqi ko‘rinishi, parchalanishi (me’yor 45 daqiqagacha) va mikrobiologik ko‘rsatkichlari bo‘yicha TI talablariga javob berdi, flavonoidlar yig‘indisining saqlanishi 97,0% ni tashkil etdi (jadval).

Jadval

Oddiy va tezlashtirilgan sharoitda saqlanganda «Somnilaks NIIVS» kapsulalari sifat ko‘rsatkichlarining o‘zgarishi ($\bar{X} \pm \Delta X$, P = 0,95)

Oy	Tashqi ko‘rinishi	Quritishda massa yo‘qotilishi, %	Parchalanish, daqiqa	Flavonoidlar yig‘indisi, mg/kapsula
Oddiy sharoit (20–25 °C, nisbiy namlik 60 ± 5%)				
0	Zararlanmagan kapsulalar	4,1 ± 0,2	12,4 ± 0,6	34,88 ± 0,62
3	O‘zgarishsiz	4,2 ± 0,2	12,6 ± 0,7	34,72 ± 0,60
6	O‘zgarishsiz	4,4 ± 0,2	12,9 ± 0,7	34,45 ± 0,64
9	O‘zgarishsiz	4,6 ± 0,3	13,2 ± 0,8	34,18 ± 0,66
12	O‘zgarishsiz, tarkibi yopishmagan	4,8 ± 0,3	13,6 ± 0,8	33,82 ± 0,68
Tezlashtirilgan sharoit (40 ± 2 °C, nisbiy namlik 75 ± 5%)				
1	Sezilarli o‘zgarishsiz	4,6 ± 0,2	13,1 ± 0,7	34,36 ± 0,65
2	Qobiq biroz yumshagan	5,1 ± 0,3	14,5 ± 0,8	33,62 ± 0,70
3	Qobiq o‘rtacha yumshagan	5,7 ± 0,3	16,8 ± 1,0	32,81 ± 0,74
6	Ayrim kapsulalar deformatsiyalangan, tarkibi yopishqoq	6,5 ± 0,4	21,6 ± 1,4	30,42 ± 0,82

Regressiya (y = 34,94 – 0,0887x; R^2 = 0,983) bo‘yicha dastlabki baholashda 24 oyda bu ko‘rsatkich taxminan 94,1% (95% ishonch oralig‘i 92,9–95,2%) bo‘lishi mumkin. Biroq tezlashtirilgan sharoitda 3-oydayoq flavonoidlar yig‘indisi 5% dan ko‘proq kamaygani sababli bu prognoz faqat 24 oylik tabiiy saqlash natijalari bilan tasdiqlanishi mumkin.

Tezlashtirilgan sharoitda 6 oydan so‘ng flavonoidlar 87,2% gacha kamaydi, quritishda massa yo‘qotilishi 4,1% dan 6,5% gacha oshdi, ayrim kapsulalar qobig‘i yumshab deformatsiyalandi. Bu jelatin gigroskopikligi va fenol birikmalarining issiqlik-namlik ta’sirida parchalanishi bilan izohlanadi [1, 2]; bu ma’lumotlar saqlash sharoiti va qadoqni asoslash uchun ishlatildi. Natijada besh komponentli tinchlantiruvchi tarkib barqarorligi ilk bor baholandi.

Xulosa. «Somnilaks NIIVS» kapsulalari oddiy sharoitda 12 oy davomida TI talablariga javob berdi, flavonoidlar yig‘indisining saqlanishi 97,0% ni tashkil etdi. Mahsulotni namlikdan himoyalovchi qadoqda, 25 °C dan yuqori bo‘lmagan haroratda saqlash zarur. Natijalar TIdagi 2 yillik yaroqlilik muddatiga zid emas; tadqiqotlar 24 oygacha davom etmoqda.

Adabiyot

1. Ali A., Chong C.H., Mah S.H., Abdullah L.C., Choong T.S.Y., Chua B.L. Impact of storage conditions on the stability of predominant phenolic constituents and antioxidant activity of dried Piper betle extracts // Molecules. – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 484. – DOI: 10.3390/molecules23020484.

2. Bodalska A., Kowalczyk A., Fecka I. Stability of rosmarinic acid and flavonoid glycosides in liquid forms of herbal medicinal products – a preliminary study // Pharmaceuticals. – 2021. – Vol. 14, № 11. – P. 1139. – DOI: 10.3390/ph14111139.

3. Зупарова З.А., Исмоилова Г.М., Миррахимова Т.А. Результаты изучения технологических свойств и норм качества капсул «Иммунацея» // Фармация, иммунитет и вакцина. – 2023. – № 4. – С. 82–89.

4. Зупарова З.А., Исмоилова Г.М., Миррахимова Т.А. Изучение стабильности и установление сроков годности капсул «Иммунацея» // Фармация, иммунитет и вакцина. – 2023. – № 4. – С. 96–101.

5. Эшмуратов З.Н., Убайдуллаева Х.А., Таджиева А.Дж. «GEPO НИИВС» капсуласининг турғунлиги ва яроқлилик муддатини ўрганиш // Фармация, иммунитет ва вакцина. – 2024. – № 3. – Б. 49–55.

6. Ишонкулова Н.Ф., Ашуров А.А., Махмуджанова К.С. Кардиопротектор таъсирли биологик фаол қўшимча // Фармацевтический журнал. – 2024. – № 3. – С. 67–73.

7. Ishonkulova N.F., Mahmudjanova K.S., Ashurov A.A. Technology for obtaining the biologically active supplement «Cardioherb» // American Journal of Biomedical Science & Pharmaceutical Innovation. – 2025. – Vol. 5, Issue 6. – P. 19–24.

8. Pękal A., Pyrzynska K. Evaluation of aluminium complexation reaction for flavonoid content assay // Food Analytical Methods. – 2014. – Vol. 7, № 9. – P. 1776–1782. – DOI: 10.1007/s12161-014-9814-x.

РЕЗЮМЕ
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «SOMNILAKS NIIVS»

Азимжонова Дилафруз Шухратжон қизи

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан
dilafruzazimjonova1997@gmail.com

Ключевые слова: *стабильность, срок годности, условия хранения, капсулы, биологически активная добавка, флавоноиды, ускоренное хранение.*

В статье представлены результаты изучения стабильности и срока годности биологически активной добавки к пище «Somnilaks NIIVS капсулы» (ТИ 018979371-019:2025) на основе сухих экстрактов травы душицы обыкновенной, травы мяты перечной, травы пустырника пятилопастного, травы шандры обыкновенной, плодов и цветков боярышника. Капсулы, упакованные в полимерные флаконы, хранили в обычных условиях (20–25 °C, относительная влажность 60 ± 5%) в течение 12 месяцев и в условиях ускоренного хранения (40 ± 2 °C, 75 ± 5%) в течение 6 месяцев. В контрольных точках определяли внешний вид, потерю в массе при высушивании, распадаемость, микробиологические показатели и сумму флавоноидов в пересчёте на рутин методом спектрофотометрии с алюминия хлоридом (410 нм). При хранении в обычных условиях в течение 12 месяцев внешний вид, распадаемость и микробиологическая чистота капсул соответствовали требованиям ТИ, а сохранность суммы флавоноидов составила 97,0%. По предварительной оценке методом линейной регрессии (R^2 = 0,983) сохранность суммы флавоноидов через 24 месяца может составить около 94,1%; этот прогноз требует подтверждения данными хранения в естественных условиях. При ускоренном хранении через 6 месяцев содержание флавоноидов снизилось до 87,2%, потеря в массе при высушивании возросла с 4,1 до 6,5%, отмечены размягчение и деформация оболочки капсул, что обосновывает хранение во влагозащитной упаковке при температуре не выше 25 °C. Впервые оценена стабильность пятикомпонентной седативной композиции. Полученные результаты не противоречат сроку годности 2 года, установленному в ТИ; для его окончательного подтверждения исследования в естественных условиях хранения продолжаются до 24 месяцев.

SUMMARY
DETERMINATION OF THE SHELF LIFE OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENT «SOMNILAKS NIIVS»

Azimjonova Dilafruz Shuxratjon qizi

Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan
dilafruzazimjonova1997@gmail.com

Keywords: *stability, shelf life, storage conditions, capsules, dietary supplement, flavonoids, accelerated storage.*

The article presents the results of a stability and shelf-life study of the dietary supplement «Somnilaks NIIVS capsules» (TI 018979371-019:2025) based on dry extracts of oregano herb, peppermint herb, motherwort herb, white horehound herb, and hawthorn fruits and flowers. Capsules packed in polymer bottles were stored under normal conditions (20–25 °C, relative humidity 60 ± 5%) for 12 months and under accelerated conditions (40 ± 2 °C, 75 ± 5%) for 6 months. At each control point, appearance, loss on drying, disintegration, microbiological parameters and total flavonoids expressed as rutin were determined; flavonoids were measured spectrophotometrically after complexation with aluminium chloride (410 nm). After 12 months under normal conditions, the appearance, disintegration and microbiological purity of the capsules met the requirements of the TI, and the retention of total flavonoids was 97.0%. A preliminary linear regression estimate (R^2 = 0.983) suggests that the retention of total flavonoids may be about 94.1% after 24 months; this prediction requires confirmation by real-time storage data. Under accelerated conditions, total flavonoids decreased to 87.2% after 6 months, loss on drying increased from 4.1 to 6.5%, and softening and deformation of the capsule shells were observed, which justifies storage in moisture-protective packaging at temperatures not exceeding 25 °C. The stability of a five-component sedative composition was evaluated for the first time. The results do not contradict the 2-year shelf life established in the TI; to confirm it, real-time stability studies are being continued up to 24 months.

UDK 615.32.453

“GEPA-PROTEKT” BALZAMINING TOKSIK GEPATITLI HAYVONLARDA JIGARNING OQSIL SINTEZ QILISH FAOLIYATIGA TA’SIRI

Alimdjanova Gulchexra Aliyevna - https://orsid.org/0009-0003-3457”4491,
Fayzieva Ziyoda Turayevna - https://orsid.org/0000-0001-6716-9183

Toshkent farmatsevtika instituti
gulcexraalim71@gmail.com

Kalit so‘zlar: *“Gepa-protekt” balzami, Karsil, umumiy oqsillar: globulinlar, albuminlar, getatoprotektor ta’sir.*

Mualliflar tomonidan tetraxlormetanli gepatit modeli hayvonlarda chaqirilib, jigar hujayralarini (gepatotsitlar)ni zararlanishi kuzatildi. Shikastlanish natijasida qon zardobida umumiy oqsillar kamayib, ularning fraktsion tarkibi ham o‘zgardi. 20 kun davomida shikastlangan jigarni “Gepa-protekt” balzami yoki Karsil bilan davolash natijasida jigarning oqsil sintezlash qobiliyatini tiklanishi kuzatildi. Demak, CCl_4 modelida “Gepa-protekt” balzami jigarning oqsil sintezlash qobiliyatini sezilarli darajada tiklab va bu jihatdan taqqoslash uchun olingan Karsildan ko‘ra samarasi yuqorili aniqlandi.

Sog‘lom turmush tarziga insonlar o‘rtasida e’tiborning ortishi tufayli tabiiy o‘simlik tarkibli dori vositalariga va qo‘shimchalarga bo‘lgan qiziqish har yili 7–8 foizga o‘sib bormoqda.Tibbiyotda o‘simlik ekstraktlari, dorivor o‘tlar asosidagi qo‘shimchalar, balzamlar, siroplar, ayurveda vositalari va shunga o‘xshash mahsulotlar salmoqli ulushni egallaydi; ular o‘zining tasdiqlangan samaradorligi va minimal darajadagi nojo‘ya ta’sirlari sababli keng qo‘llaniladi hamda jigar faoliyatini qo‘llab-quvvatlashda muhim rol o‘ynaydi. Turli etiologiyali gepatitlar, alkogolli va alkogolsiz yog‘li gepatozni davolash, shuningdek, dori vositalari ta’sirida yuzaga keladigan jigar shikastlanishining oldini olish samarali gepatoprotektor vositalardan foydalanishni talab qiladi. Ushbu dorivor o‘simlik ekstraktlarining gepatoprotektiv mexanizmlarida antioksidant va immunomodulyator farmakologik ta’sirlar muhim o‘rin tutadi. O‘rganilgan dorivor o‘simlik xomashyosi tarkibida flavonoidlarning mavjudligi ularni turli gepatologik kasalliklar, jumladan, alkogolli va alkogolsiz steatogepatit, dori vositalari ta’sirida yuzaga kelgan jigar shikastlanishi hamda o‘t pufagining funksional buzilishlarini davolashga mo‘ljallangan gepatoprotektiv va immunomodulyator preparatlarni yaratishda istiqbolli manbaga aylantiradi.Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining (JSST) 2024-yilgi Global gepatit hisobotiga ko‘ra, ushbu kasallikdan o‘lim soni barqaror ravishda o‘sib bormoqda. Gepatit dunyo bo‘ylab ikkinchi eng katta yuqumli qotil bo‘lib, har yili 1,3 million odamni o‘limiga sabab bo‘ladi.

Jahon Soqliqni Saqlash Tashkilotining yangilangan ma’lumotiga ko‘ra, 2022-yilda gepatit B bilan 254 million kishi va

gepatit C bilan 50 million kishi yashagan. Surunkali gepatit B va C infektsiyalari ulushining yarmi 30-54 yoshdagi odamlarga, 12% esa 18 yoshgacha bo‘lgan bolalarga to‘g‘ri keladi.

Butunjahon gepatit sammitida taqdim etilgan ushbu hisobotda diagnostika va davolash ishlari yaxshilanishiga qaramay, davolashda qo‘llanilayotgan dori vositalarning samaradorligi mutaxassislar tomonidan samarasi pastlig ta’kidlab o‘tilgan.

Klinik amaliyotda organizm bilan metabolik jihatdan yaqin bo‘lgan, kam zaharli, keng spektrli ta’sir ko‘rsatadigan biologik faol moddalarni o‘z ichiga olgan o‘simlik tarkibli dori vositalari jigar kasalliklarini davolashda samarali qo‘llanilmoqda. Lekin ularning aksariyati xorijiy mamlakatlardan kirib kelgan farmatsevtik dori vositalari bo‘lib, narxi mahalliy aholi uchun mos kelmaydi. Qiymati jihatidan o‘zimizda yaratilayotgan o‘simlik tarkibli dori vositalari hamyonbop bo‘lib, minimal darajada nojo‘ya ta’sirlarga ega.

Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda Respublikamizning o‘simlik xom-ashyolari asosida gepatoprotektorlik xususiyatiga ega yangi dori vositalari va biologik faol qo‘shimchalarni yaratish, farmakologiyasini o‘rganish va amaliyotga tadbiq qilish tibbiyotning o‘ta dolzarb muammolaridan biridir.

O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 10 apreldagi PQ-4670-son “Yovvoyi holda o‘suvchi dorivor o‘simliklarni muhofaza qilish, madaniy holda etishtirish, qayta ishlash va mavjud resurslardan oqilona foydalanish chora-tadbirlari to‘g‘risida”, 2020 yil 26 noyabrdagi PQ -4901-son “Dorivor o‘simliklarni etishtirish va qayta ishlash, ularning urug‘chiligini yo‘lga qo‘yishni rivojlantirish bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar ko‘lamini kengaytirishga oid chora-tadbirlar to‘g‘risida” va sohaga oid boshqa qarorlarda mahalliy o‘simliklardan farmatsevtika sanoatida unumli foydalanish vazifasi belgilab berilgan.

2022-yil 21-yanvardagi PF-55-son “2022-2026 yillarda respublikaning farmatsevtika tarmog‘ini jadal rivojlantirishga oid qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida”gi O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining Farmoniga asosan farmatsevtika sanoatini modernizatsiya qilish va kompleks rivojlantirish bo‘yicha ustuvor vazifalar sifatida belgilangan. O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-sonli “2022-2026 yillarga mo‘ljallangan Yangi O‘zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to‘g‘risidagi Farmonida sog‘liqni saqlash tizimini takomillashtirish, profilaktika choralarini kuchaytirish, mahalliy dori vositalarini ishlab chiqarish hajmini kengaytirish va import o‘rnini bosuvchi mahsulotlar ulushini oshirish zarurligi qayd etilgan. Ushbu yo‘nalishda, ayniqsa, mahalliy dorivor o‘simliklar asosida yaratilayotgan dori vositalari va biologik faol qo‘shimchalarning farmakoterapevtik samaradorligi, xavfsizligi va toksikologik ko‘rsatkichlarini ilmiy asosda baholash muhim ahamiyat kasb etadi.

Yuqoridagi va mazkur sohaga tegishli boshqa me’yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishda ushbu tadqiqot muayyan darajada xizmat qiladi.

Ushbu ishning **maqsadi** “Gepa-protekt” balzamining toksik gepatitli hayvonlarda jigarni oqsil sintez qilish faoliyatiga ta’sirini o‘rganishdan iborat.

Material va usullar. “Gepa-protekt” balzamini qon zardobidagi oqsillar tarkibiga ta’sirini tetraxlormetan modelida klassik usul [4] bilan o‘rganildi. Turli jinsga mansub, vazni 110-120 g bo‘lgan 24 ta

oq kalamushlarda, CCl4 bilan o‘tkir gepatit chaqirildi. Tajriba hayvonlari qon zardobidagi oqsillar miqdoriga “Gepa-protekt” balzamini 500 mg/kg dozada yuborish natijasidagi ta’siri aniqlandi.

“Gepa-protekt” balzamini zardob oqsillari miqdori va fraktsiyalariga ta’sirini solishtirish uchun Karsil dori vositasi 100 mg/kg miqdorda og‘iz orqali 20 kun yuborildi.

Qon zardobidagi umumiy oqsillar va oqsil fraktsiyalarining o‘zgarishi Huma-Lyzer Primus biokimyoviy analizatori yordamida aniqlandi.

Tajribalar o‘tkir toksik gepatit modelida lipidlar oksidlanishiga “Gepa-protekt” balzamining ta’sirini o‘rganish bilan davom ettirildi. Tetraxlormetan (CCl4) ning 50% li yog‘li eritmasini kalamushlar vazniga ko‘ra 0,4 ml/100 g teri ostiga 4 kun davomida in’ektsiya qilish orqali chaqirilgan O‘TG kechimida o‘rtacha vazni 120-130 g. li 40 ta tajriba kalamushlarida vivariya sharoitida “Gepa-protekt” balzamining lipidlar oksidlanishiga ta’siri baholandi [4].

Tajriba guruhlari qo‘yidagicha ajratildi:

1. “Gepa-protekt” balzami (500 mg/kg) + CCl4

2. Karsil (100 mg/kg) + CCl4 .

3. Nazorat guruhi (CCl4).

Davolash tugagandan so‘ng 20-kunga kelib, kalamushlar efir narkozi ta’sirida evtanaziya qilindi, jigar ajratib olinib, jigar gomogenatida diyen kon’yugatlarning, MDA, antioksidant tizimi fermenti - katalaza va superoksiddismutaza (SOD) faolligi aniqlandi.

Natijalar va ularning muhokamasi. Qon zardobidagi asosiy oqsillar sintezi va ularning almashinuvi jigar hujayralarida kechadi.Jigarning turli etiologiyali gepatitlar, alkogolli va alkogolsiz yog‘li gepatoz shuningdek, dori vositalari ta’sirida yuzaga keladigan jigar shikastlanishining oldini olishda samarali gepatoprotektor vositalardan foydalanishni talab qiladi. Ushbu dorivor o‘simlik tarkibli balzamda gepatoprotektor, antioksidant farmakologik ta’sirlar mavjud. O‘rganilgan dorivor o‘simlik tarkibli balzamda flavonoidlarning mavjudligi ularni turli jigar kasalliklarini davolashda jumladan, alkogolli va alkogolsiz steatogepatit, dori vositalari ta’sirida yuzaga kelgan jigar shikastlanishi hamda o‘t pufagining funksional buzilishlarini davolashga yordamchi terpiyada qo‘llash asoslidir. Jahon sog‘liqni saqlash tashkilotining 2024-yilgi Global gepatit hisobotiga ko‘ra, ushbu kasallikdan o‘lim soni barqaror ravishda o‘sib bormoqda. Gepatit dunyo bo‘ylab ikkinchi eng katta yuqumli qotil bo‘lib, har yili 1,3 million odamni o‘limiga sabab bo‘ladi.

Jahon Soqliqni Saqlash Tashkilotining yangilangan ma’lumotiga ko‘ra, 2022-yilda gepatit B bilan 254 million kishi va gepatit C bilan 50 million kishi yashagan. Surunkali gepatit B va C infektsiyalari ulushining yarmi 30-54 yoshdagi odamlarga, 12% esa 18 yoshgacha bo‘lgan bolalarga to‘g‘ri keladi.

Toksik moddalar bilan zaharlanishi oqsillar sintezining buzilishiga sabab bo‘lishi mumkin.

Shu sababli tetraxlormetan (CCl_4) bilan chaqirilgan gepatitda, qon zardobidagi oqsillar almashinuviga ta’siri Karsil dori vositasi bilan solishtirilgan holda o‘rganildi.

“Gepa-protekt” balzamini qon zardobidagi oqsil tarkibiga ta’sirini o‘rganish uchun toksik gepatitli hayvonlarni bir guruhiga modda 500 mg/kg, yana bir guruhiga esa Karsil dori vositasi 100 mg/kg dozada yuborildi. Natijalar quyidagi jadvalda keltirilgan bo‘lib, intakt hayvon-

lar qon zardobidagi oqsillarning umumiy miqdori 75,0 g/l tashkil etdi.

Nazorat guruhidagi hayvonlar qon zardobidagi umumiy oqsil miqdori sezilarli kamayib, uning fraktsion tarkibi buzildi.

Bunda oqsil fraktsiyalaridan: al'buminlarni, α1 va α2-globulinlar, β–globulinlarni kamayganligi, γ–globulinlar va umumiy globulinlar miqdori oshganligini ko'rish mumkin. Bunda gepatotoksin al'buminga bog'lanib, uning kontsentratsiyasini pasaytirib yuboradi, bu esa o'z navbatida jigarda yog' kislotasini to'planishiga, ya'ni jigarning yog'li distrofiyasiga olib keladi Nazorat guruhidagi hayvonlarni jigar to'qimasiga CCl_4zaharli ta'sir ko'rsatib, oqsillar sintezi va almashinuviga salbiy ta'sir etadi.

Gepatit chaqirilgan hayvonlarga "Gepa-protekt" balzami yuborish shuni ko'rsatdiki, umumiy oqsil miqdori nazorat guruhiga nisbatan 28 % ga oshgan. Shuningdek, nazoratga nisbatan al'buminlar 44% ga, α1 va α2-globulinlarni 56,2%, 32% ga, β–globulinlarni 50% ga oshganligi aniqlandi. Al'buminning globulinga bo'lgan nisbat koeffitsiyenti esa nazorat guruhidagi hayvonlarning ko'rsatgichlariga nisbatan 29% ga oshgan (1-jadval).

1-jadval

"Gepa-protekt" balzamining tetraxlormetan bilan chaqirilgan gepatitda qon zardobidagi umumiy oqsil miqdori va uning fraktsion tarkibiga ta'siri (M±m, n=6)

Tajriba guruhlari	Umumiy oqsil (g/l)	Oqsil fraktsiyalari, % miqdorida						
		Al'buminlar	α1-globulinlar	α 2-globulinlar	β-globulinlar	γ-globulinlar	Globulinlar	Al'bumin-globulin koeffitsiyenti
Intakt	75,0±8,0	39,0±3,0	11,0±1,0	14,0±1,2	24,0±0,8	13,6±1,6	62,0±5,0	0,65±0,09
Nazorat (CCl_4)	56,0±4,0	25,0±2,0	8,0±0,6	12,5±1,6	15,0±1,6	20,0±0,7	72,0±3,0	0,45±0,05
CCl_4 + Gepa-protekt (500 mg/kg)	72,0±6,0 (28%)	36,0±1,5 (44)	12,5±0,5^x (56,2)	16,5±1,4 (32%)	22,5±1,0^x (50%)	17,0±1,0	67,5±2,5	0,58±0,07 (29%)
CCl_4 + Karsil (100 mg/kg)	70,0±5,0 (25%)	34,0±1,0^x (36%)	10,8±0,8 (35%)	19,5±2,1^x (56%)	21,0±1,5 (40%)	18,5±1,3	64,0±5,6	0,56±0,04 (24,5%)

x – nazorat guruhidan ishonarli farqi (P<0,05)

Karsil dori vositasi ta'sirida esa yuqoridagi ko'rsatkichlar quyidagicha o'zgaradi: umumiy oqsil miqdori 25% ga, al'buminlar 36% ga, α1 va α2 -globulinlar 35%, 56% ga oshdi. Al'bumin–globulin koeffitsiyenti ko'rsatkichi esa 25% ga ko'paydi.

Tajribadan olingan natijalarga ko'ra, "Gepa-protekt" balzami toksik gepatitda jigar hujayralaridagi oqsil almashinuviga ijobiy ta'sir ko'rsatadi va samarasi bo'yicha Karsil dori vositasidan biroz ustunroq.

Demak, CCl_4 modelida "Gepa-protekt" balzami jigarning oqsil sintezlash qobiliyatini sezilarli darajada tiklanishiga olib keladi va bu jihatdan taqqoslash uchun olingan Karsildan ustunroq ekan.

Keyingi tajribada "Gepa-protekt" balzamining toksik gepatitda lipidlarning peroksidlanish jarayoniga ta'siri o'rganildi. CCl_4 bilan jigar toksik zararlanishi mavjud kalamushlarda umumiy holatining buzilishlaridan tashqari jigarning to'qimalarida antioksidant tizim faolligini susayishi kuzatildi. Kon'yugirlangan diyenlar intakt guruhga nisbatan nazorat guruhida sezilarli darajada yuqori, ya'ni 0,605±0,030 dan 0,900±0,050 D/1mg ga oshgan. D/1mg lipiddagi konyugirlangan diyenketonlar esa intaktda 0,240±0,015 bo'lib, nazoratda 0,390±0,025 ga ko'payganligi aniqlandi.

"Gepa-protekt" balzami bilan davolangan guruhda kon'yugirlangan diyenlar nazoratga nisbatan 20 % ga, diyenketonlar esa 28,2% ga kamayganligi kuzatildi. Karsil yuborilgan guruhda guruhda kon'yugirlangan diyenlar nazoratga nisbatan 23,4 % ga, diyenketonlar esa 33,4 % ga kamaygan. MDA darajasi xam jigarning CCl_4 bilan o'tkir zaxarlanish ta'sirida nazorat guruhida intaktga nisbatan sezilarli oshganligi, "Gepa-protekt" balzami va Karsil bilan davolangach, nazorat guruhi natijalariga solishtirilganda 27 % ga hamda 34,6 % ga kamayganligi qayd etildi. SOD va katalaza faolliklarida xam farmakoterapiya ta'sirida sezilarli ijobiy o'zgarishlar kuzatildi. SOD faolligi nazorat guruxiga nisbatan "Gepa-protekt" balzami va Karsil bilan davolangan guruhlarda 16,6 % va 30 % ga, katalaza faolligi esa mos ravishda 33 % va 43,3 % ga oshganligi aniqlandi (2-jadval).

2-jadval

O'tkir toksik gepatitda lipidlarning peroksidlanish jarayonlariga "Gepa protect" balzamining ta'siri (M±m, n=6)

Guruhlar	Ko'rsatgichlar				
	Lipidlarning konyugirlangan dienlari D/1mg	D/1mg lipiddagi konyugirlangan dien ketonlar	MDA, nmol/g to'qima	SOD sh.b/ min.mg	Katalaza nmol/ min.mg. oqsil
Intakt	0,605±0,030	0,240±0,015	0,450± 0,020	0,90± 0,010	0,50±0,003
Nazorat (CCl_4)	0,900±0,050*	0,390±0,025*	0,780± 0,030*	0,60± 0,020*	0,30±0,010*
"Gepa protekt" (500 mg/kg) + CCl_4	0,720±0,040*	0,280±0,020*	0,570± 0,050*	0,70± 0,035*	0,40±0,033
Karsil (100 mg/kg) + CCl_4	0,690±0,025*	0,260±0,040	0,510± 0,060	0,78± 0,05*	0,43±0,060

Eslatma: *-nazorat guruhi bilan solishtirganda $p<0,05$ da mavjudligining ahamiyati

Shunday qilib, “Gepa-protekt” balzami CCl_4 li toksik gepatitda antioksidantlik xususiyatini namoyon qiladi va samarasi bo‘yicha Karsil preparatidan qolishmaydi.

Xulosa. 1. Olingan natijalariga ko‘ra, o‘rganilayotgan “Gepa-protekt” balzami tetraxlormetan (CCl_4) bilan chaqirilgan toksik gepatit fonida jigarning oqsil sintez qilish funktsiyasini sezilarli darajada yaxshilaydi.

2. “Gepa-protekt” balzami CCl_4 li toksik gepatitda samarali antioksidantlik ta’sirini namoyon qildi.

3. “Gepa-protekt” balzamini jigar faoliyatiga ta’sirini to‘liq o‘rganish va klinika amaliyotiga hepatoprotektor dori sifatida tavsiya etish imkoniyati mavjud.

ADABIYOTLAR

1. О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, А.И. Островская. Гепатопротекторы растительного происхождения в терапии лекарственного гепатита // Медицинский совет • №14, 2016. С. 48-51.

2. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с.

3. C.L. Poo, M.S. Lau; N.L.M. Nasir. Scoping Review on Hepatoprotective Mechanism of Herbal Preparations through Gut Microbiota Modulation // Current Issues molecular biology. 2024, 46. P. 11460–11502.

4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. Миронова А.Н. Москва. 2012. –С.41-51.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ БАЛЬЗАМА «ГЕПА-ПРОТЕКТ» НА АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗА БЕЛКА В ПЕЧЕНИ У ЖИВОТНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Алимджанова Гулчехра Алиевна, Файзиева Зиёда Тураевна

Ташкентский фармацевтический институт
gulcexraalim71@gmail.com

Ключевые слова: *бальзам «Гепа-протект», Карсил, общее количество белков, глобулины, альбумины, гепатопротекторный эффект.*

Авторы воспроизводили модель тетрахлорметанового гепатита и наблюдали дисфункцию печени. В частности, общее количество белков в сыворотке крови снижалось, а также нарушался их фракционный состав. После 20 дней лечения бальзамом «Гепа-протект» или Карсилом было отмечено, что способность печени синтезировать белки начала восстановится. Так, в модели CCl4 бальзам «Гепа-протект» значительно восстанавливает способность печени синтезировать белки и превосходит по этому показателю взятый для сравнения Карсил.

REZUME

EFFECT OF “GEPA-PROTEKT” BALM ON LIVER PROTEIN SYNTHESIS ACTIVITY IN ANIMALS WITH TOXIC HEPATITIS

Alimdjanova Gulchexra, Fayzieva Ziyoda

The Tashkent pharmaceutical institute
gulcexraalim71@gmail.com

Keywords: *“Gepa-protect” balm, Karsil, total proteins, globulins, albumins, hepatoprotective effect.*

The authors used a model of tetrachloromethane hepatitis and observed liver dysfunction. In particular, total proteins in the blood serum decreased and their fractional composition was also disturbed. After 20 days of treatment with “Gepa-protect” balm or Karsil, it was observed that the liver’s ability to synthesize proteins began to decline. Thus, in the CCl4 model, “Gepa-protect” balm significantly restores the liver’s ability to synthesize proteins and is superior to Karsil, which was taken for comparison, in this respect.

UDK 616.8;577.2.04;612.8

SKUTELLARIN FLAVONOID FRAKSIYASINING KALAMUSH QON PLAZMASI GEMOSTAZ TIZIMIGA TA'SIRI

[1]Asatillayev Joxongir Ne'matjon o'g'li - ORCID: 0009-0008-2545-0290,
[2]Hoshimov Nozimjon Numonjonovich - ORCID: 0000-0002-4708-741X,
[3]Yuldasheva Nargiza Muratbayevna - ORCID: 0009-0002-8467-6077

[1]O'zbekiston davlat jismoniy tarbiya va sport universiteti,
[2]Toshkent gumanitar fanlar universiteti,
[3]O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi akademik S.Y. Yunusov nomidagi O'simlik moddalari kimyosi instituti
Khoshimovn@gmail.com

Tajribalarimizda *Inula salicina L.* o'simligining yer ustki qismlaridan olingan, fitokimyoviy standartlashtirilgan skutellarin flavonoid fraksiyasining (SRF) sog'lom laboratoriya kalamushlari gemostaz tizimiga ta'siri o'rganildi. Qon plazmasida trombin vaqti (TV), plazma rekalsifikatsiya vaqti (PRV), qisman faollashgan tromboplastin vaqti (QFTV), protrombin vaqti (PV), shuningdek trombotsitlar agregatsiyasi, tromboelastografik ko'rsatkichlar va trombotsitlarning sitozolik Ca^{2+} signali baholandi. SRF koagulyatsion testlarda dozaga bog'liq ta'sir ko'rsatdi; 50 μM konsentratsiyada TV 18–25 soniyadan 140 soniyagacha uzaydi. SRF ADF-induksiyalangan trombotsitlar agregatsiyasining ikkinchi fazasini keskin susaytirdi, Fura-2AM fluoressent zondi bilan baholangan sitozolik Ca^{2+} signali esa taxminan 16–19% kamaydi. Kalamushlarga 50 mg/kg SRF yuborilgach, TEGda R, K va R+K ko'rsatkichlari oshib, CI, E va ITP pasaydi. Natijalar SRFning plazmatik koagulyatsiya, trombotsitlarning ikkilamchi faollashuvi va Ca^{2+}-bog'liq jarayonlarga birgalikda ta'sir qiluvchi ko'p nishonli antitrombotik faollikka ega ekanligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: SRF; skutellarin; Inula salicina; kalamush; gemostaz; trombin vaqti; PRV; QFTV; PV; trombotsitlar agregatsiyasi; Ca^{2+}; tromboelastografiya.

Kirish. Tromboz gemostatik muvozanat buzilishi natijasida tromb hosil bo'lishi bilan kechadigan murakkab hujayraviy va plazmatik jarayondir. Hujayraga asoslangan gemostaz modelida koagulyatsiya alohida proteazalar kaskadi sifatida emas, balki to'qima faktori, trombin, trombotsitlar, fosfatidilserin ekspozitsiyasi va fibrin hosil bo'lishi o'zaro bog'langan tizim sifatida qaraladi [1,2].

Arterial trombozda trombotsitlar adgeziyasi va agregatsiyasi muhim o'rin tutadi. Yuqori siljish tezligi sharoitida jarayon VWF–GPIb/IX/V va kollagen–GPVI o'qlari orqali boshlanib, keyinchalik ADF, trombin va boshqa agonistlarning P2Y1/P2Y12, PAR va boshqa retseptorlar orqali ta'siri bilan kuchayadi [3,4]. Sitozolik Ca^{2+} trombotsitlar faollashuvining muhim ikkilamchi messenjiri bo'lib, uning ichki depolardan ajralishi va SOCE orqali hu-

jayraga kirishi agregatsiya, sekretsiya va prokoagulyant javobni boshqarishda qatnashadi [5,6].

Shu sababli o‘simlik xomashyosidan olingan potensial antitrombotik birikmalarni baholashda plazmatik koagulyatsiya, trombotsitlar funksiyasi va Ca^{2+} signalizatsiyasini kompleks o‘rganish muhimdir. Born usuliga asoslangan yorug‘lik o‘tkazuvchanlik agregometriyasi trombotsitlar funksiyasini baholashning klassik usullaridan biri bo‘lib, bunda preanalitik va analitik standartlashtirish alohida ahamiyatga ega [11,12].

Inula salicina L. fenolik birikmalar va flavonoidlarga boy o‘simlik bo‘lib, uning ekstraktlarida turli fenolik kislotalar va flavonoid glikozidlari aniqlangan [15]. Ushbu tadqiqotda xom ekstrakt emas, balki skutellarin bilan boyitilgan va HPLC/NMR usullari asosida standartlashtirilgan SRF qo‘llanildi.

Tadqiqotning maqsadi - SRFning kalamushlar trombotsitar-koagulyatsion gemostaziga ta’sirini baholash hamda koagulyatsion, trombotsitar va Ca^{2+}-signal o‘zgarishlarini tahlil qilishdan iborat.

Material va usullar. Tadqiqot materiali va fitokimyoviy standartlash.

Tadqiqotda *Inula salicina L.* o‘simligining yer ustki qismlaridan ajratib olingan, fitokimyoviy standartlashtirilgan SRF ishlatildi. O‘simlik xomashyosi Toshkent viloyati Bo‘stonliq tumani Burchimulla hududida gullash davrida yig‘ilib, botanik identifikatsiyadan o‘tkazildi va soyada quritildi. Quritilgan xomashyo (3,0 kg) xona haroratida 70% etanol bilan takroriy ekstraksiya qilindi. Birlashtirilgan ekstraktlar 40 °C da vakuum ostida konsentrlanib, ketma-ket geksan, xloroform, etilatsetat va n-butanol fraksiyalariga ajratildi. Etilatsetat fraksiyasi silikagel ustunida $CHCl_3$–MeOH gradienti yordamida fraksiyalandi.

SRFning kimyoviy tarkibi HPLC/UPLC/LC–MS va $^{1}H/^{13}C$ NMR usullari bilan tavsiflandi. Miqdoriy HPLC tahliliga ko‘ra, fraksiya tarkibida 84,0% skutellarin, 6,0% apigenin-7-O-glyukuronid, 4,0% luteolin hosilalari va taxminan 6,0% boshqa flavonoid hamda fenolik komponentlar aniqlandi. Ushbu tarkib SRF sifatini nazorat qilish mezoni sifatida qabul qilindi.

Hayvonlar va eksperimental dizayn. Tajribalar tana vazni 200–250 g bo‘lgan sog‘lom, erkak oq zotsiz kalamushlarda o‘tkazildi. Hayvonlar 12/12 soatlik yorug‘lik-qorong‘ilik siklida, 22±2 °C haroratda, standart yem va suv bilan parvarishlandi; moslashuv davri kamida 7 kunni tashkil etdi. Tajribalar ARRIVE 2.0 tamoyillari va 3R konsepsiyasiga muvofiq tashkil etildi [14]. Tadqiqot O‘zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo institutining 2026-yil 17-fevraldagi 4-sonli bioetika protokoli asosida o‘tkazildi.

Koagulyatsion testlar. Sitratlangan qon plazmasida TV, PRV, PV va QFTV aniqlandi. PV tashqi va umumiy koagulyatsiya yo‘llarini, QFTV ichki va umumiy yo‘llarni, TV esa trombin ta’sirida fibrinogenning fibringa aylanishi va fibrin polimerizatsiyasi bosqichlarini baholashga xizmat qiladi [9,10]. Tahlillar ishlab chiqaruvchi tavsiyalariga muvofiq bir kanalli koagulometrda (CYANCoag, Belgiya; Model CY003, №5400439) bajarildi.

Trombotsitlar agregatsiyasi. Trombotsitlar agregatsiyasi Born usuliga asoslangan yorug‘lik o‘tkazuvchanlik agregometriyasi yordamida Biola ALAT-2 agregometrida (Rossiya; №FSR2007/01301) baholandi [11,12]. Agregatsiya ADF (5–10 μmol), adrenalin (5 μM) va kollagen (0,5 U/mL) bilan induksiya qilindi. Agregatsiya darajasi maksimal yorug‘lik o‘tkazuvchanligi (T%max) bilan ifodalandi; egri chiziqlar va tegishli ko‘rsatkichlar agregometr dasturi yordamida qayd etildi.

Sitozolik Ca^{2+} ni aniqlash. Trombotsitlardagi erkin sitozolik Ca^{2+} dinamikasi Fura-2AM ratiometrik indikatori yordamida baholandi. $F_{340}/_{380}$ nm nisbatidagi o‘zgarish hujayra ichki Ca^{2+} signalini aniqlash uchun qo‘llanildi [13]. ADF chaqirgan Ca^{2+} javobi nazorat sifatida, EGTA esa tashqi Ca^{2+} xelatsiyasiga bog‘liq ta’sirni farqlash uchun ishlatildi.

Statistik tahlil. Natijalar OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, AQSH) dasturida statistik qayta ishlandi va Mean±SEM ko‘rinishida ifodalandi. Guruhlar o‘rtasidagi farqlar one-way ANOVA hamda Dunnett yoki Tukey testlari bilan baholandi; $p<0,05$ statistik ahamiyat mezoni sifatida qabul qilindi.

NATIJALAR VA ULARNING TAHLILI. Koagulyatsion testlar. SRF kalamush plazmasida koagulyatsion ko‘rsatkichlarni dozaga bog‘liq ravishda o‘zgartirdi. TV nazoratda 18-25 sekund bo‘lgan bo‘lsa, 50 μM SRF ta’sirida 140 sekundgacha uzaydi; 5–100 μM oralig‘ida ivish vaqtining dozaga bog‘liq uzayishi kuzatildi. TVning uzayishi thrombin-fibrinogen o‘zaro ta’siri yoki fibrin hosil bo‘lish bosqichlariga ta’sir ehtimolini ko‘rsatadi, biroq bu natijaning o‘zi SRFni bevosita trombin ingibitori sifatida baholash uchun yetarli emas [10].

PRV 5–100 μM SRF ta’sirida 130 sekundgacha, QFTV 5–50 μg/ml oralig‘ida 50–140 sekundgacha, PV esa 5–100 μM da 85 sekundgacha uzaydi (1-jadval). PV va QFTVning uzayishi SRFning plazmatik koagulyatsiyaning bir nechta bo‘g‘inlariga ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi [9,10].

1-jadval.

SRFning kalamush plazmasidagi koagulyatsion ta’siri

Test	SRF ta’siri	Ehtimoliy talqin
TV	50 μM: 18-25 s → 140 sekundgacha	Trombin–fibrinogen/fibrin hosil bo‘lish bosqichlariga ta’sir ehtimoli
Rekalsifikatsiya	5–100 μM konsentratsiyada ivish vaqti 130 sekundgacha	Ca^{2+}-bog‘liq koagulyatsion kinetikaning sekinlashishi ehtimoli
QFTV	5–50 μg/ml: 50–140 sekundgacha	Ichki/umumiy yo‘llarga seziluvchi gipokoagulyant ta’sir
PV	5–100 μM: 85 sekundgacha	Tashqi/umumiy koagulyatsiya bo‘g‘inlariga ta’sir ehtimoli

Trombotsitlar agregatsiyasi. 50 μM SRF ta’sirida ADF-induksiyalangan agregatsiyaning ikkinchi fazasi taxminan 90% gacha ingibirlandi. Bu holat ADFga bog‘liq ikkilamchi sekretor va amplifikatsion javobning susayganini ko‘rsatadi [6].

Adrenalin va ristomisin bilan induksiyalangan trombotsitlar agregatsiyasida ham taxminan 80% ingibirlanish qayd etildi. Bu natija SRF ta’siri faqat P2Y yo‘li bilan cheklanmasligi va turli agonistlar chaqiradigan agregatsiyaning umumiy funksional bo‘g‘inlariga ham ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Tromboelastografiya. Kalamushlarga 50 mg/kg SRF yuborilgach, TEGda R, K va R+K ko‘rsatkichlari oshib, CI pasaydi. R nazoratdagi 38±2,1 mm dan 1 soatda 75±4 mm gacha oshdi va 6 hamda 12 soatda nazoratdan yuqori saqlandi. K

10±1 dan 22–28 gacha, R+K esa 46±3,5 dan 65,6–68,4 gacha oshdi. CI 2,3±0,1 dan 0,8±0,1 gacha kamaydi. Ushbu o‘zgarishlar ivish boshlanishi va laxta shakllanish kinetikasining sekinlashganini ko‘rsatadi.

E ko‘rsatkichi 2400±180 dan 344±16 gacha, ITP esa 21,8±2 dan 2,7±0,2 gacha kamaydi (2-jadval). Bu o‘zgarishlar laxtaning funksional xususiyatlari pasayganini ko‘rsatadi. TEG ko‘rsatkichlarini alohida koagulyatsiya omiliga bevosita bog‘lash mumkin emas, chunki ularga fibrinogen, trombotsitlar va boshqa qon komponentlarining birgalikdagi hissasi ta’sir qiladi [12].

2-jadval.

SRF (50 mg/kg) yuborilgandan keyingi asosiy TEG ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkich	Nazorat	1 soat	6 soat	12 soat
R (mm)	38±2,1	75±4*	63±1*	69±1*
K	10±1	22±2*	24±1	28±1
R+K (mm)	46±3,5	65,6±0,0*	66,5*	68,4
Ci	2,3±0,1	0,8±0,1*	1,1±0,1*	1,6±0,12*
E	2400±180	344±16*	456±15*	3136±14
ITP	21,8±2	2,7±0,2*	4,0±0,3*	26,4±2,1

** p≤0,05, nazoratga nisbatan.*

Tromboplastinemiya fonidagi tajribalar. Tromboplastinemiya sharoitida QFTV nazoratga nisbatan qisqardi. Geparin ta’sirida QFTV 44±3 sekundgacha, SRFning 2,5 va 5 mg/ml miqdorlarida esa mos ravishda 33±3 va 47±3 sekundgacha uzaydi.

Sitozolik Ca^{2+} signali. Fura-2AM yordamida o‘tkazilgan tajribalarda SRFning ta’siri EGTA kabi oddiy Ca^{2+} xelatsiyasi bilan izohlanmasligi kuzatildi. 50 μM SRF ADF chaqirgan sitozolik Ca^{2+} signalini taxminan 16–19% kamaytirdi. Bu natija ADF-induksiyalangan agregatsiyaning ikkinchi fazasi susayishi bilan mos bo‘lib, SRFning Ca^{2+}-bog‘liq trombotsitar signalizatsiyani qisman modulyatsiyalashi mumkinligini ko‘rsatadi [5,6].

Natijalarni uch yo‘nalishda umumlashtirish mumkin: plazmatik koagulyatsiyada TV, PRV, QFTV va PVning uzayishi; trombotsitar bo‘g‘inda ADF-induksiyalangan agregatsiya, ayniqsa uning ikkinchi fazasining susayishi; signal darajasida esa agonist chaqirgan sitozolik Ca^{2+} javobining qisman kamayishi. TEGda R, K va R+Kning oshishi hamda CI, E va ITPning pasayishi ushbu funksional o‘zgarishlarga mos keladi.

Shu asosda SRFning antitrombotik ta’siri trombotsitlarning Ca^{2+}-bog‘liq faollashuvi, plazmatik trombin/fibrin hosil bo‘lish jarayonlari va laxta xususiyatlarining birgalikda modulyatsiyasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [15,16].

XULOSA. SRF kalamushlarda plazmatik va trombotsitar gemostaz ko‘rsatkichlariga kompleks ta’sir ko‘rsatdi. Koagulyatsion testlarda ivish vaqtlari uzaydi, ADF-induksiyalangan trombotsitlar agregatsiyasi susaydi, TEG ko‘rsatkichlari ivish kinetikasi va laxta shakllanishining

sekinlashganini ko‘rsatdi, ADF chaqirgan sitozolik Ca^{2+} signali esa kamaydi. Ushbu natijalar SRF gemostazning bir nechta funksional bo‘g‘inlarini modulyatsiyalashi mumkinligini ko‘rsatadi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yhati

1. Hoffman M, Monroe DM III. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85(6):958–965. PMID: 11434702.

2. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. Nature. 2008;451(7181):914–918. doi:10.1038/nature06797.

3. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. Blood. 2007;109(12):5087–5095. doi:10.1182/blood-2006-12-027698.

4. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. Microcirculation. 2009;16(1):58–83. doi:10.1080/10739680802651477.

5. Varga-Szabo D, Braun A, Nieswandt B. Calcium signaling in platelets. J Thromb Haemost. 2009;7(7):1057–1066. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03455.x.

6. Gachet C. ADF receptors of platelets and their inhibition. Thromb Haemost. 2001; 86(1): 222–232. doi: 10.1055/s-0037-1616220.

7. Gilio K, van Kruchten R, Braun A, et al. Roles of platelet STIM1 and Orai1 in glycoprotein VI- and thrombin-dependent procoagulant activity and thrombus formation. J Biol Chem. 2010;285(31):23629–23638. doi:10.1074/jbc.M110.108696.

8. Fujii T, Sakata A, Nishimura S, et al. TMEM16F is required for phosphatidylserine exposure and microparticle release in activated mouse platelets. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(41):12800–12805. doi:10.1073/pnas.1516594112.

9. Ng VL. Prothrombin time and partial thromboplastin time assay considerations. Clin Lab Med. 2009;29(2):253–263. doi:10.1016/j.cll.2009.05.002.

10. Mackie I, Casini A, Pieters M, et al. International Council for Standardisation in Haematology recommendations on fibrinogen assays, thrombin clotting time and related tests in the investigation of bleeding disorders. Int J Lab Hematol. 2024;46(1):20–32. doi:10.1111/ijlh.14201.

11. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. J Physiol. 1963;168(1):178–195. doi:10.1113/jphysiol.1963.sp007185.

12. Cattaneo M, Hayward CPM, Moffat KA, et al. Results of a worldwide survey on the assessment of platelet function by light transmission aggregometry. J Thromb Haemost. 2009;7(6):1029–1034. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03458.x.

13. Grynkiewicz G, Poenie M, Tsien RY. A new generation of Ca2+ indicators with greatly improved fluorescence properties. J Biol Chem. 1985;260(6):3440–3450. doi:10.1016/S0021-9258(19)83641-4.

14. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410.

15. Inula salicina L.: Insights into Its Polyphenolic Constituents and Biological Activity. Pharmaceuticals. 2023;16(7):844. (Independent phytochemical context for the plant; not a direct source of the present SRF batch composition).

16. Kim HJ, et al. Delineation of Platelet Activation Pathway of Scutellarein Revealed Its Intracellular Target as Protein Kinase C. Biol Pharm Bull. 2016;39(2):139–145. doi:10.1248/bpb.b15-00511.

РЕЗЮМЕ
ВЛИЯНИЕ ФЛАВОНОИДНОЙ ФРАКЦИИ СКУТЕЛЛАРИНА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС

Асатиллаев Жахонгир Неъматжон угли[1], Хошимов Нозимжон Нумонжонович[2], Юлдашева Наргиза Муратбаевна[3]

[1]Узбекский государственный университет физического воспитания и спорта
[2]Ташкентский университет гуманитарных наук
[3]Институт химии растительных веществ имени академика С. Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан
Khoshimovn@gmail.com

Ключевые слова: *SRF; скутелларин; Inula salicina; крысы; гемостаз; тромбиновое время; время рекальцификации плазмы; АЧТВ; ПВ; агрегация тромбоцитов; Ca^{2+}; тромбоэластография.*

В наших экспериментах изучено влияние фитохимически стандартизированной фракции флавоноида скутелларина (SRF), полученной из надземной части *Inula salicina L.,* на систему гемостаза здоровых лабораторных крыс. Определяли тромбиновое время (ТВ), время рекальцификации плазмы, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), агрегацию тромбоцитов, тромбоэластографические показатели и цитозольный Ca^{2+}-сигнал тромбоцитов. SRF дозозависимо изменяла коагуляционные показатели; при 50 мкМ ТВ увеличивалось с 18–25 до 140 с. SRF значительно подавляла вторую фазу АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а цитозольный Ca^{2+}-сигнал, оцененный с помощью Fura-2AM, снижался примерно на 16–19%. После введения крысам SRF в дозе 50 мг/кг на ТЭГ отмечались увеличение R, K и R+K и снижение CI, E и ITP. Полученные данные указывают на многоцелевую антитромботическую активность SRF, связанную с одновременной модуляцией плазменной коагуляции, вторичной активации тромбоцитов и Ca^{2+}-зависимых процессов.

SUMMARY
EFFECT OF THE SCUTELLARIN FLAVONOID FRACTION ON THE HEMOSTATIC SYSTEM OF RAT BLOOD PLASMA

Asatillaev Jahongir Nematjon ugli[1], Khoshimov Nozimjon Numonjonovich[2], Yuldasheva Nargiza Muratbaevna[3]

[1]Uzbekistan State University of Physical Education and Sport
[2]Tashkent University of Humanities
[3]S. Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan
Khoshimovn@gmail.com

Keywords: *SRF; scutellarin; Inula salicina; rats; hemostasis; thrombin time; plasma recalcification time; APTT; PT; platelet aggregation; Ca^{2+}; thromboelastography.*

In our experiments, we investigated the effects of a phytochemically standardized scutellarin flavonoid fraction (SRF), obtained from the aerial parts of *Inula salicina L.*, on the hemostatic system of healthy laboratory rats. Thrombin time (TT), plasma recalcification time, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), platelet aggregation, thromboelastographic parameters, and cytosolic Ca^{2+} signaling in platelets were evaluated. SRF dose-dependently affected coagulation parameters; at 50 μM, TT increased from 18–25 to 140 s. SRF markedly inhibited the second phase of ADP-induced platelet aggregation, while the cytosolic Ca^{2+} signal assessed with Fura-2AM decreased by approximately 16–19%. Following administration of SRF at 50 mg/kg, TEG showed increases in R, K, and R+K and decreases in CI, E, and ITP. These findings indicate multitarget antithrombotic activity of SRF associated with concurrent modulation of plasma coagulation, secondary platelet activation, and Ca^{2+}-dependent processes.

УДК: 616.33-002.2-022:579.835.12-085

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ ГАСТРОПАТИЯХ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Атабаева Саодат Музаффаровна - ORCID:
https://orcid.org/0009-0002-1491-2011
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, г. Ташкент.
***doctorcaodat@mail.ru*.**

Ключевые слова: *Helicobacter pylori, гастропатии, эрадикационная терапия, квадротерапия, ребамипид, эзомепразол, клиническая эффективность, эндоскопическая эффективность.*

Цель: сравнить динамику клинических симптомов и повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при применении трех схем терапии у больных H. pylori-ассоциированными гастропатиями. Методы: 81 пациент распределен в три группы: 1-я группа (n=25): омепразол+амоксициллин+кларитромицин+висмута трикалия дицитрат (14 дней); 2-я группа (n=28): омепразол+амоксициллин+кларитромицин+ребамипид (14 дней); 3-я группа (n=28): квадротерапия (эзомепразол+амоксициллин+кларитромицин+ребамипид) 14 дней с последующей поддерживающей терапией ребамипидом 4 недели. Оценивались балльные шкалы симптомов (0, 5, 14-й дни) и эндоскопические признаки (геморрагии, эрозии, язвы).

Результаты: исходно группы сопоставимы (2,3–3,2 балла). К 14-му дню в 3-й группе – полное исчезновение болей, тяжести, тошноты, рвоты, нарушений стула и полная регрессия эндоскопических поражений. В 1-й группе – ограниченное улучшение, во 2-й – умеренная динамика. Значительное улучшение по оценке пациентов и врачей: 93% и 91% соответственно ($r=0,78$; $p<0,001$).

Заключение: квадротерапия с последующей поддержкой ребамипидом превосходит стандартные схемы по клинико-эндоскопической эффективности к 14-му дню лечения.

Введение. Helicobacter pylori-ассоциированные гастропатии остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии в связи с высокой распространенностью инфекции, склонностью к хроническому течению и риском развития эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны [1]. По данным эпидемиологических исследований, инфицированность Helicobacter pylori в ряде регионов мира достигает 50–70% взрослого населения, при этом инфекция рассматривается как ведущий

этиологический фактор хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также предраковых изменений слизистой оболочки желудка [2-4].

Основными клиническими проявлениями Helicobacter pylori-ассоциированных гастропатий являются боли и чувство тяжести в эпигастральной области, диспепсические расстройства, тошнота, нарушения аппетита и астеновегетативный синдром, существенно снижающие качество жизни пациентов. Наряду с клиническими симптомами важное значение имеют эндоскопические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, включая гиперемию, геморрагии, эрозии и язвенные дефекты [5, 6].

Современные рекомендации предусматривают применение эрадикационной терапии, включающей ингибиторы протонной помпы, антибактериальные препараты, эзомепразол и ребамипида. Однако эффективность стандартных схем лечения в последние годы снижается вследствие роста антибиотикорезистентности Helicobacter pylori, прежде всего к кларитромицину и метронидазолу [7, 8]. В этой связи особый интерес представляет использование квадротерапии с включением препаратов эзомепразола и ребамипида, обладающих как антихеликобактерной, так и цитопротективной активностью.

Несмотря на наличие многочисленных исследований, посвященных эрадикационной терапии Helicobacter pylori, данные о сравнительной клинической и эндоскопической эффективности различных схем лечения при гастропатиях остаются недостаточно систематизированными. Кроме того, ограничено число работ, оценивающих влияние пролонгированной гастропротективной терапии на восстановление слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилась сравнительная оценка клинической и эндоскопической эффективности различных схем эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с гастропатиями.

Материалы и методы.

• Дизайн: проспективные параллельные группы.

• Участники: 81 больной; 1-группа n=25; 2-группа n=28; к3-группа n=28.

• Интервенции:

- 1-группа: омепразол 20 мг 2 р/д + амоксициллин 1000 мг 2 р/д + кларитромицин 500 мг 2 р/д+ висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 р/д 14 дней.

- 2-группа: омепразол 20 мг 2 р/д + амоксициллин 1000 мг 2 р/д + кларитромицин 500 мг 2 р/д+ребамипид 100мг 3 р/д р 14 дней.

- 3-группа: как выше + ребамипид 100 мг 3 р/д 14 дней + поддержка ребамипидом 100 мг 3 р/д 4 недель.

• Оценки исходно, на 5-й и 14-й день:

- Клиника: общие жалобы; боли (характер, локализация, время, периодичность, связь с НПВП); диспепсия (изжога, отрыжка, тошнота, рвота), метеоризм, нарушения стула, астения; балльные шкалы (средние ±SE).

- Эндоскопия: геморрагии, эрозии, язвы (единичные/множественные) в пищеводе, теле и антральном отделе желудка, ДПК.

- Интегральная оценка пациента и врача; корреляция Пирсона.

Результаты и их обсуждение. На

начальном этапе исследования, до начала терапевтического вмешательства, была проведена тщательная оценка и сравнительный анализ базовых характеристик изучаемых когорт. Результаты статистической обработки подтвердили высокую степень сопоставимости групп пациентов по ключевым параметрам тяжести состояния. В частности, уровень выраженности основных клинических симптомов, оцениваемый по стандартизированным шкалам, демонстрировал гомогенность распределения: средние баллы колебались в узком диапазоне от 2,3 до 3,2, что свидетельствует об отсутствии выраженных отклонений от нормы или, напротив, критических показателей тяжести у испытуемых на старте исследования. Статистический анализ не выявил значимых различий между группами в исходном статусе ($p>0,05$), что позволяет исключить влияние начальной степени тяжести заболевания как потенциального фактора, искажающего результаты последующего сравнения эффективности различных схем лечения.

В ходе проведения терапии была зафиксирована положительная клиническая динамика во всех исследуемых группах, что подтверждает общую эффективность применяемых методов воздействия на патологический процесс. Тем не менее, детальный анализ показал, что интенсивность и характер терапевтического ответа существенно варьировали в зависимости от конкретной выбранной схемы лечения. Наблюдаемые различия в степени выраженности эффекта указывают на то, что выбранные протоколы терапии обладают различной клинической эффективностью, что требует дальнейшего углубленного изучения для оптимизации стратегий ведения пациентов и выбора наиболее целесообразных режимов лечения в зависимости от индивидуальных особенностей течения заболевания.

К 14-му дню терапевтического курса в 1-группе зафиксировано статистически значимое снижение выраженности ключевых желудочно-кишечных расстройств. Наблюдаемое уменьшение частоты и интенсивности тошноты, эпизодов рвоты и нарушений стула ($p<0,05$) свидетельствует о частичной стабилизации состояния пациентов. Однако изменения в динамике других клинических параметров, таких как болевой синдром или астенические проявления, не достигли порога статистической значимости, что указывает на ограниченную эффективность данной схемы лечения в отношении всего спектра симптомов.

У пациентов, 2-группы проходивших курс стандартной эрадикационной терапии, к концу второй недели лечения отмечена более выраженная положительная динамика. Было зарегистрировано статистически значимое снижение тяжести большинства клинических проявлений ($p<0,05$). В частности, достоверно уменьшились общие жалобы, интенсивность болевого синдрома, чувство тяжести в эпигастральной области и частота тошноты. Это свидетельствует о том, что стандартная схема демонстрирует высокую клиническую эффективность по сравнению с контрольным вариантом, хотя и уступает более современным подходам.

Наиболее выраженный и быстрый клинический эффект был зафиксирован в группе пациентов, получавших

квадротерапию с последующей поддерживающей терапией препаратами ребамипида. К 14-му дню лечения у данной группы полностью купировались такие симптомы, как боли в животе, чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, рвота и нарушения стула. Количественная оценка состояния также продемонстрировала существенные улучшения: выраженность общих жалоб снизилась до минимальных значений (1,0±0,01 балла), а симптомы астенического синдрома уменьшились до 0,5±0,06 балла. Данные показатели статистически значимо отличаются от исходного уровня ($p<0,001$), что подтверждает высокую результативность данной схемы терапии.

Эндоскопическое исследование подтвердило объективность клинических данных, выявив наиболее выраженную положительную динамику в 3-группе. После завершения курса лечения у пациентов данной группы наблюдалась полная регрессия патологических изменений слизистой оболочки: исчезли геморрагические проявления, эрозивные дефекты и язвенные поражения как в пищеводе, так и в желудке и двенадцатиперстной кишке. Важно отметить, что регресс затронул как единичные, так и множественные поражения, что свидетельствует о мощном репаративном эффекте терапии.

В противоположность этому, в 1-группе и во 2-группе эндоскопическая картина оставалась менее оптимистичной. Геморрагические изменения слизистой оболочки сохранялись, а уменьшение количества эрозий и язв носило лишь частичный характер, что указывает на недостаточную заживляющую способность данных схем в сравнении с квадротерапией.

Интегральная оценка эффективности проведенных вмешательств продемонстрировала высокую степень согласованности между субъективным восприятием пациентами своего состояния и объективной клинической оценкой врачей. Через 14 дней лечения значительное улучшение состояния отметили 93% пациентов, тогда как врачи оценили эффект как значительный у 91% пациентов. Высокая корреляционная связь между этими оценками ($r=0,78$; $p<0,001$) подтверждает надежность полученных результатов и указывает на то, что субъективное улучшение самочувствия пациентов достоверно соответствует объективным клиническим и эндоскопическим критериям излечения.

Таблица 1.

Динамика клинических симптомов у пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированными гастропатиями к 14-му дню терапии

Показатель	1-группа (n=25)	2-группа (n=28)	3-группа (n=28)
Общие жалобы, баллы	Умеренное снижение	Значительное снижение*	1,0±0,01**
Боли в животе	Без значимых изменений	Значительное снижение*	Не регистрировались**
Тяжесть в эпигастрии	Незначительное снижение	Значительное снижение*	Не регистрировалась**

Тошнота	Снижение*	Значительное снижение*	Не регистрировалась**
Рвота	Снижение*	Практически отсутствовала	Не регистрировалась**
Нарушения стула	Снижение*	Умеренное снижение*	Не регистрировались**
Астенический синдром, баллы	Незначительное снижение	Умеренное снижение*	0,5±0,06**

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходными показателями;
** $p<0,001$ по сравнению с исходными показателями.

Преимущество, наблюдаемое в рамках квадротерапевтического подхода, вероятно, обусловлено синергетическим эффектом добавления препаратов ребамипида, которые обладают не только выраженной антихеликобактерной активностью против Helicobacter pylori, но и выполняют критически важную функцию гастропротекции. Ребамипид формирует защитную пленку на поверхности слизистой оболочки желудка, что создает оптимальные условия для заживления воспаленных тканей. Этот механизм дополняется продленной поддержкой терапии, которая обеспечивает непрерывное восстановление целостности слизистой оболочки после этапа быстрой и эффективной редукции бактериальной нагрузки. Таким образом, схема лечения не только подавляет патоген, но и активно способствует регенерации тканей.

Исследование наглядно иллюстрирует клинико-эндоскопическое превосходство данной схемы уже на 14-й день терапии, что подтверждается визуальными данными эндоскопического контроля и субъективными улучшениями состояния пациентов. Однако, несмотря на положительные результаты, исследование имеет ряд существенных ограничений. В частности, отмечается отсутствие рандомизации и эффекта плацебо-ослепления, что может вносить систематические ошибки в оценку эффективности. Кроме того, не представлены объективные лабораторные подтверждения эрадикации инфекции (например, результаты теста на уреазу или антиген в кале), а также не указаны межгрупповые p-значения для всех проведенных сравнений, что затрудняет строгую статистическую валидацию выводов. Дополнительным ограничением является короткий горизонт наблюдения, который не позволяет оценить долгосрочные результаты лечения, частоту рецидивов инфекции и отсроченные побочные эффекты терапии.

Выводы. Проведенное исследование показало, что четырехкомпонентная эрадикационная терапия с включением препаратов эзомепразол и ребамипида последующей поддерживающей терапией ребамипида обладает наибольшей клинической и эндоскопической эффективностью по сравнению с 1 и 2 ми группами стандартной схемами лечения у пациентов с Helicobacter pylori-ассоциированными гастропатиями. Применение квадротерапии сопровождалось наиболее выраженным регрессом клинической симптоматики и полным исчезновением

эрозивно-геморрагических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны по данным эндоскопического исследования.

Полученные результаты подтверждают перспективность использования гастропротектора эррадикационных схем в условиях возрастающей антибиотикорезистентности Helicobacter pylori. Вместе с тем для окончательной оценки эффективности предложенного подхода необходимы дальнейшие исследования с применением рандомизированного дизайна, расчетом статистической мощности выборки и объективным подтверждением эрадикации инфекции с помощью неинвазивных диагностических методов через 4–8 недель после завершения терапии. Перспективным также представляется проведение исследований с учетом антибиотикорезистентности штаммов Helicobacter pylori и факторов риска, способных влиять на эффективность лечения, включая прием нестероидных противовоспалительных препаратов, курение и сопутствующие заболевания.

Список использованной литературы

1. Арямкина О. Л. Гастроэнтерология, гепатология. – 2017.

2. Швечикова В. А. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori //Университетская клиника. – 2022. – №. 2 (43). – С. 53-58.

3. Бордин Д. С. и др. Эпидемиология инфекции Helicobacter pylori в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. РМЖ //Медицинское обозрение. – 2024. – Т. 8. – №. 5. – С. 260-7.

4. Бордин Д. С. и др. Распространенность инфекции Helicobacter pylori при различных заболеваниях и в когортных исследованиях, проведенных в Российской Федерации с 1990 по 2023 год: систематический обзо //Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – №. 30. – С. 24-33.

5. Thakur G. S. To Study Prevalance of Helicobacter Pylori Infection in Cases of Dyspepsia : дис. – Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India), 2017.

6. Santos M. L. C. et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations //World journal of gastroenterology. – 2020. – Т. 26. – №. 28. – С. 4076.

7. Понги-Нтсила М. А. Клинико-фармакологический анализ современных схем лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний. – 2023.

8. Hu Y., Zhu Y., Lu N. H. Novel and effective therapeutic regimens for Helicobacter pylori in an era of increasing antibiotic resistance //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – Т. 7. – С. 168.

REZUME

GASTROPATIYALARDA HELICOBACTER PYLORI ERADIKATSIYASINING TURLI SXEMALARINING KLINIK VA ENDOSKOPIK SAMARADORLIGINI QIYOSIY BAHOLASH: PROSPEKTIV PARALLEL TADQIQOT

Atabayeva Saodat Muzaffarovna

Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent shahri.
***doctorcaodat@mail.ru*.**

Kalit so‘zlar: Helicobacter pylori, gastropatiyalar, eradikatsion terapiya, kvadroterapiya, rebamipid, ezomeprazol, klinik samaradorlik, endoskopik samaradorlik.

Xulosa: rebamipid bilan keyingi qo‘llab-quvvatlovchi kvadroterapiya 14-kunga kelib klinik-endoskopik samaradorlik bo‘yicha standart sxemalardan ustun turadi.

SUMMARY

COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL AND ENDOSCOPIC EFFICACY OF DIFFERENT HELICOBACTER PYLORI ERADICATION REGIMENS IN GASTROPATHIES: A PROSPECTIVE PARALLEL STUDY

Atabayeva Saodat Muzaffarovna

Center for Professional Development of Medical Personnel, Tashkent.
***doctorcaodat@mail.ru*.**

Keywords: Helicobacter pylori, gastropathies, eradication therapy, quadruple therapy, rebamipide, esomeprazole, clinical efficacy, endoscopic efficacy.

Conclusion: Quadruple therapy with subsequent rebamipide maintenance is superior to standard regimens in clinical and endoscopic efficacy by day 14 of treatment.

УДК 616.248-053.2:616.233-002.2-07

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ 8–11 ЛЕТ

[1]Ажимуратова Венера Бахитжановна – ORCID: 0009-0000-8695-6975;
[2]Муротов Нуршод Фарходович – ORCID: 0009-0006-8534-3556

[1]Медицинский институт Каракалпакстана, Нукус, Республика Узбекистан
[2]Бухарский государственный медицинский институт,
Бухара, Республика Узбекистан
nurshod.murotov@mail.ru

Ключевые слова: *дети; бронхиальная астма; хронический бронхит; спирометрия; пикфлоуметрия; SpO_2; нейтрофилы; лимфоциты; дифференциальная диагностика.*

Введение. Бронхиальная астма (БА) у детей – гетерогенное хроническое заболевание дыхательных путей, для которого характерны вариабельные респираторные симптомы и изменяющееся ограничение экспираторного воздушного потока. Диагноз следует подтверждать объективными методами исследования функции внешнего дыхания с учётом возраста ребёнка и клинической картины, поскольку симптомы могут перекрываться с проявлениями других заболеваний [1, 2, 6].

При длительном кашле у ребёнка необходимо рассматривать разные причины, включая БА и хронический бронхит. В педиатрии хронический влажный кашель продолжительностью более четырёх недель может соответствовать затяжному бактериальному бронхиту, однако этот клинический фенотип не следует автоматически отождествлять с любым диагнозом хронического бронхита [3–5]. Поэтому для интерпретации результатов важно заранее указать диагностические критерии, по которым дети были отнесены к каждой группе.

БА и хронический бронхит могут сопровождаться кашлем, одышкой и ограничением воздушного потока. В связи с этим дифференциальная оценка должна учитывать клинические проявления, показатели спирометрии и состав периферической крови, а не опираться на один признак [2–5].

Цель исследования – сопоставить клинические, функциональные и гематологические показатели у детей 8–11 лет с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом и оценить их возможное значение для дифференциальной диагностики. Цель – сопоставить клинические, функциональные и гематологические показатели у детей 8–11 лет с бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ). Обследованы 109 детей: 39 с БА, 40 с ХБ и 30

практически здоровых; в доступных таблицах приведены сравнения только клинических групп. При ХБ были выше средняя оценка кашля и частота дыхательных движений, а SpO_2 была ниже; при БА были ниже FEV_1/FVC, PEF и PEF в процентах от должного. В группе ХБ также отмечались более высокие СОЭ и относительная доля нейтрофилов и более низкая доля лимфоцитов; эти показатели следует трактовать как групповые различия, а не как самостоятельные диагностические критерии.

Материал и методы. В исследование включены 109 детей 8–11 лет: 39 пациентов с БА, 40 пациентов с хроническим бронхитом и 30 практически здоровых детей. В доступных таблицах представлены межгрупповые сравнения только для двух клинических групп; числовые результаты контрольной группы в предоставленном материале отсутствуют. Средний возраст детей с БА и хроническим бронхитом составлял соответственно 9,58±0,18 и 9,20±0,17 года ($p>0,05$). Между этими группами также не выявлено статистически значимых различий по массе тела, росту, индексу массы тела и окружностям тела ($p>0,05$).

Клинико-физиологическая оценка включала интенсивность кашля и выраженность одышки по шкале MRC, частоту дыхательных движений (ЧДД) и периферическую сатурацию кислорода (SpO_2). Функцию внешнего дыхания оценивали по объёму форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$; FEV_1), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ; FVC), отношению FEV_1/FVC, пиковой скорости выдоха (PEF) и PEF в процентах от должного значения. В периферической крови определяли гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарную формулу.

Количественные данные представлены в формате M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Межгрупповые различия оценивали с помощью t-критерия Стьюдента; порог статистической значимости был принят равным $p<0,05$. В таблицах приведены значения t и уровни p, указанные в исходном материале. Сведения о проверке распределения данных и предпосылок применения параметрического критерия в предоставленном материале отсутствуют.

Результаты. Антропометрические показатели. Масса тела детей с БА и хроническим бронхитом составляла соответственно 31,03±0,63 и 30,38±0,61 кг, рост – 133,95±0,78 и 132,30±0,64 см, индекс массы тела – 17,24±0,22 и 17,32±0,26 кг/м^2. Межгрупповые различия не достигали статистической значимости ($p>0,05$).Клинические показатели. Средняя оценка кашля была выше у детей с хроническим бронхитом, чем у детей с БА: 1,52±0,17 против 1,03±0,12 балла ($p<0,05$). ЧДД также была выше при хроническом бронхите – 29,68±0,30 против 26,28±0,28 в минуту ($p<0,001$), тогда как SpO_2 была ниже – 95,75±0,16% против 96,31±0,14% ($p<0,05$). Межгрупповое различие по оценке одышки статистически значимым не было (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-физиологические показатели у детей с БА и хроническим бронхитом

Показатель	БА, n=39	ХБ, n=40	t	p
Кашель, баллы	1,03±0,12	1,52±0,17	2,355	<0,05
Одышка MRC, баллы	1,33±0,22	0,85±0,12	1,915	>0,05
SpO_2, %	96,31±0,14	95,75±0,16	2,634	<0,05
ЧДД, в минуту	26,28±0,28	29,68±0,30	8,285	<0,001

Примечание. БА – бронхиальная астма; ХБ – хронический бронхит; ЧДД – частота дыхательных движений; MRC – шкала оценки одышки, использованная авторами. Значения представлены как M±m.

Функция внешнего дыхания. Статистически значимых межгрупповых различий абсолютных значений FEV_1 и FVC не выявлено. Отношение FEV_1/FVC было ниже при БА, чем при хроническом бронхите: 0,74±0,01 против 0,80±0,01 (p<0,001). При БА также зарегистрированы более низкие PEF и PEF в процентах от должного значения (таблица 2). Эти результаты указывают на различия функционального профиля групп, однако должны интерпретироваться с учётом возрастных и ростовых референсных значений.

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у детей с БА и хроническим бронхитом

Показатель	БА, n=39	ХБ, n=40	t	p
FEV1, л	1,41±0,04	1,49±0,04	1,414	>0,05
FVC, л	1,89±0,05	1,85±0,05	0,566	>0,05
FEV1/FVC	0,74±0,01	0,80±0,01	4,243	<0,001
PEF, л/мин	250,64±4,70	267,73±4,87	2,525	<0,05
PEF, % должного	75,44±1,10	79,45±1,29	2,365	<0,05

Примечание. FEV_1 – объём форсированного выдоха за первую секунду; FVC – форсированная жизненная ёмкость лёгких; PEF – пиковая скорость выдоха. Значения представлены как M±m; t – значение t-критерия Стьюдента.

Гематологические показатели. У детей с хроническим бронхитом были выше уровни гемоглобина, тромбоцитов и СОЭ. В лейкоцитарной формуле у них отмечались более высокие относительные доли сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов и более низкая доля лимфоцитов по сравнению с группой БА (таблица 3). Эти различия описывают групповые ассоциации и сами по себе не устанавливают этиологию воспаления.

Таблица 3

Гематологические показатели у детей с БА и хроническим бронхитом

Показатель	БА, n=39	ХБ, n=40	t	p
Гемоглобин, г/л	121,10±0,85	124,97±0,89	3,145	<0,01
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	7,60±0,23	7,95±0,18	1,198	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	297,74±8,54	325,00±8,40	2,276	<0,05
СОЭ, мм/ч	8,29±0,38	10,69±0,39	4,408	<0,001
Нейтрофилы сегментоядерные, %	58,15±0,47	65,25±0,57	9,610	<0,001
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,26±0,21	5,55±0,21	7,711	<0,001
Лимфоциты, %	31,59±0,43	23,38±0,51	12,307	<0,001

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов. Значения представлены как M±m; t – значение t-критерия Стьюдента.

Обсуждение. В данной выборке хронический бронхит сопровождался более высокой средней оценкой кашля и ЧДД, а также несколько более низкой SpO_2. При БА были ниже средние значения FEV_1/FVC, PEF и PEF в процентах от должного. В группе хронического бронхита также отмечались более высокие СОЭ и относительные доли нейтрофилов. Эти результаты характеризуют различия между обследованными группами, но не позволяют по отдельности использовать перечисленные показатели для установления диагноза или причины воспаления.

Полученные наблюдения следует сопоставлять с рекомендациями по объективному подтверждению БА у детей и оценке хронического кашля [2–4]. Ни один из представленных показателей не является специфичным для одного заболевания. На результаты могут влиять обострение, сопутствующая инфекция, проводимая терапия и другие клинические обстоятельства. Поэтому диагностическое заключение должно учитывать анамнез, характер кашля, функциональные исследования и клиническое наблюдение.

Разница средних значений SpO_2 между клиническими группами составила 0,56 процентного пункта. Клиническую величину разницы следует оценивать осторожно с учётом условий измерения. Отношение FEV_1/FVC было ниже при БА, однако его клиническая интерпретация требует сравнения с подходящими возрастными и ро-

стовыми референсными значениями и нижней границей нормы [1, 2].

В представленных данных гематологические показатели могут рассматриваться только как вспомогательная часть клинической оценки. Для подтверждения БА необходимы соответствующие клинические и функциональные критерии; хронический бронхит у детей также следует определять по заранее установленным критериям. Исходные данные не содержат сведений о бронходилатационной пробе, микробиологическом подтверждении инфекции или иммунологических маркерах, поэтому выводы об этих характеристиках в настоящем исследовании не делаются.

Ограничения исследования. Работа выполнена в одном центре и включает сравнительно небольшие клинические группы. В представленных таблицах нет числовых результатов контрольной группы, хотя она включена в описание выборки. Не указаны диагностические критерии хронического бронхита, критерии включения и исключения, длительность заболевания, терапия, атопический статус, бронходилатационная проба, оборудование и референсные уравнения для спирометрии. Также не приведены доверительные интервалы и сведения о проверке предпосылок t-критерия. Эти пробелы ограничивают воспроизводимость и обобщение результатов.

Выводы. У детей с хроническим бронхитом средние значения кашля и ЧДД были выше, а SpO_2 ниже, чем у детей с БА. Межгрупповое различие по одышке статистически значимым не было.

При БА были ниже средние значения FEV_1/FVC, PEF и PEF в процентах от должного; абсолютные значения FEV_1 и FVC статистически значимо не различались.

При хроническом бронхите были выше средние СОЭ и относительные доли нейтрофилов, а доля лимфоцитов была ниже, чем при БА. Эти групповые различия не являются самостоятельными диагностическими критериями.

Представленные показатели следует интерпретировать совместно с клиническими данными и объективной оценкой функции дыхания; по имеющимся материалам нельзя установить их самостоятельную диагностическую точность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2026. Available at: https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/ (accessed 10.08.2026).

2. Gaillard E.A., Kuehni C.E., Turner S. et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5 to 16 years. European Respiratory Journal. 2021;58(5):2004173. doi:10.1183/13993003.04173-2020.

3. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. European Respiratory Journal. 2020;55(1):1901136. doi:10.1183/13993003.01136-2019.

4. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M. et al. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2017;151(4):884-890. doi:10.1016/j.chest.2017.01.025.

5. Zhang J., Wurzel D.F., Perret J.L. et al.

Chronic bronchitis in children and adults: definitions, pathophysiology, prevalence, risk factors, and consequences. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(8):2413. doi:10.3390/jcm13082413.

6. Porsbjerg C., Melén E., Lehtimäki L., Shaw D. Asthma. The Lancet. 2023;401(10379):858-873. doi:10.1016/S0140-6736(22)02125-0.

РЕЗЮМЕ

BOLALARDA BRONXIAL ASTMA VA SURUNKALI BRONXITNI DIFFERENSIAL TASHXISLASHDA KLINIK-FUNKSIONAL VA GEMATOLOGIK KO‘RSATKICHLAR

[1]Ajimuratova Venera Baxitjanovna,
[2]Murotov Nurshod Farxodovich

[1]Qoraqalpog‘iston tibbiyot instituti, Nukus, O‘zbekiston Respublikasi
[2]Buxoro davlat tibbiyot instituti, Buxoro, O‘zbekiston Respublikasi
nurshod.murotov@mail.ru

Kalit so‘zlar: bolalar; bronxial astma; surunkali bronxit; spirometriya; pikfloumetriya; SpO_2; neytrofillar; limfotsitlar; differensial tashxis.

Maqsad – 8–11 yoshli bronxial astma (BA) va surunkali bronxit (SB) bilan kasallangan bolalardagi klinik, funksional va gematologik ko‘rsatkichlarni taqqoslash. Jami 109 bola tekshirildi: 39 nafari BA, 40 nafari SB bilan kasallangan, 30 nafari sog‘lom nazorat guruhiga kiritilgan; mavjud jadvallarda faqat klinik guruhlar taqqoslangan. SB guruhida yo‘tal va nafas olish soni yuqori, SpO_2 pastroq, BA guruhida esa FEV_1/FVC, PEF va PEFning me’yoriy qiymatga nisbati pastroq bo‘lgan. SB guruhida eritrotsitlar cho‘kish tezligi va neytrofillarning nisbiy ulushi yuqoriroq, limfotsitlar ulushi pastroq bo‘lgan; bu farqlar alohida diagnostik mezon sifatida talqin qilinmasligi kerak.

ABSTRACT

CLINICAL, FUNCTIONAL AND HEMATOLOGICAL INDICATORS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC BRONCHITIS IN CHILDREN AGED 8–11 YEARS

[1]Ajimuratova Venera Baxitjanovna,
[2]Murotov Nurshod Farxodovich

[1]Medical Institute of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan
[2]Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan
nurshod.murotov@mail.ru

Keywords: children; bronchial asthma; chronic bronchitis; spirometry; peak expiratory flow; SpO_2; neutrophils; lymphocytes; differential diagnosis.

This study compared clinical, functional and hematological findings in children aged 8–11 years with bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB). The cohort comprised 109 children: 39 with BA, 40 with CB and 30 healthy controls; the available tables report comparisons only between the clinical groups. Children with CB had higher mean cough scores and respiratory rates and lower SpO_2, whereas those with BA had lower FEV_1/FVC, PEF and percent-predicted PEF. The CB group also had higher ESR and relative neutrophil proportions and a lower relative lymphocyte proportion; these are group-level differences and should not be used as stand-alone diagnostic criteria.

УДК 616.12-007.2-053.2:616.34-008.87:612.017

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР И ИММУНОМЕТАБОЛИЗМ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

[1]Бабаджанова Фания Рашидовна - ORCID: 0009-0001-0210-1951,
[2]Агзамова Шоира Абдусаламовна - ORCID: 0000-0003-1617-8324,
[3]Хайбуллина Зарина Руслановна - ORCID: 0000-0003-0579-0745

[1]Ургенчский государственный медицинский институт, город Ургенч,
[2]Ташкентский государственный медицинский университет, город Ташкент,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.В. Вахидова, город Ташкент
ttaurgfil@umail.uz

Ключевые слова: *врождённые пороки сердца, кишечная микробиота, бутират, зонулин, С-реактивный белок, воспаление, кишечный барьер.*

Гемодинамические нарушения, гипоксемия и нутритивная недостаточность у детей с врождёнными пороками сердца могут изменять состав и метаболическую активность кишечной микробиоты. Цель исследования – оценить взаимосвязи между продукцией короткоцепочечных жирных кислот микробиотой, проницаемостью кишечного барьера и системным воспалением у детей с врождёнными пороками сердца в возрасте от 0 до 3 лет. В наблюдательное аналитическое исследование были включены 159 детей с врождёнными пороками сердца и 58 здоровых сверстников. Участники были распределены на возрастные группы: 0–6 месяцев, 6–12 месяцев и 1–3 года. Кишечную микробиоту исследовали методом секвенирования гена 16S рРНК, короткоцепочечные жирные кислоты – методом газожидкостной хроматографии; также определяли уровень фекального зонулина и сывороточного С-реактивного белка и проводили корреляционный анализ. Концентрация бутирата была снижена во всех возрастных группах детей с врождёнными пороками сердца. Наибольшее различие выявлено в возрасте 6–12 месяцев: 0,23±0,04 мг/г против 0,85±0,05 мг/г в контрольной группе. Уровень фекального зонулина был выше контрольных значений в 3,1–4,5 раза, а сывороточного С-реактивного белка – приблизительно в 9–14 раз. Относительная представленность *Proteobacteria* прямо коррелировала с уровнем фекального зонулина (r=0,84; p=0,01) и обратно – с концентрацией бутирата (r=−0,65; p=0,01). Между концентрацией бутирата и уровнем зонулина установлена сильная обратная связь (r=−0,77; p=0,01). Снижение разнообразия по индексу Шеннона коррелировало с повышением уровня зонулина и снижением содержания панкреатической эластазы и бутирата. Полученные результаты свидетельствуют об одновременном нарушении сахаро-

литической активности кишечной микробиоты, целостности эпителиального барьера и противовоспалительного потенциала у детей с врождёнными пороками сердца. Комплексная оценка микробиоты, бутирата и зонулина может способствовать выявлению детей с повышенным риском дисфункции кишечного барьера и низкоинтенсивного системного воспаления.

Введение. Врожденные пороки сердца (ВПС) сопровождаются системными последствиями гемодинамических нарушений. Снижение органной перфузии, хроническая гипоксемия, венозный застой, нутритивная недостаточность и частое воздействие лекарственных средств способны изменять кишечную экосистему. При ВПС описаны уменьшение разнообразия микробиоты, увеличение Escherichia/Shigella и снижение Bifidobacterium и продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [1–3].

Бутират поддерживает энергетический обмен колоноцитов, плотные межклеточные контакты и регуляторные иммунные ответы. Дефицит КЦЖК может способствовать повышению проницаемости кишечного барьера, транслокации микробных продуктов и низкоинтенсивному системному воспалению [4–6]. Однако совместная возрастная оценка метаболитов микробиоты, фекального зонулина и воспалительного ответа у детей раннего возраста с ВПС представлена ограниченно.

Цель исследования – оценить взаимосвязи метаболической активности кишечной микробиоты, проницаемости кишечного барьера и системного воспаления у детей 0–3 лет с ВПС.

Материал и методы. В наблюдательное аналитическое исследование 2023–2026 гг. включены 217 детей 0–3 лет: 159 с ВПС и 58 практически здоровых детей группы контроля. Участников стратифицировали по возрасту: 0–6 месяцев, 6–12 месяцев и 1–3 года. Диагноз ВПС подтверждали по данным эхокардиографии. Критериями исключения были острое инфекционное заболевание на момент обследования, врожденные пороки желудочно-кишечного тракта и прием пробиотиков в течение 14 дней до забора материала.

Таксономический состав кала оценивали секвенированием гена 16S рРНК на платформе Genemind (Китай). Концентрации ацетата (C2), пропионата (C3), бутирата (C4) и разветвленных изокислот определяли газожидкостной хроматографией по валидированной методике. Отношение изоCn/Cn использовали как показатель преобладания протеолитической ферментации, индекс Шеннона – как характеристику альфа-разнообразия. Фекальный зонулин определяли иммуноферментным методом, С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке – иммунотурбидиметрически. Перед подачей следует указать производителей тест-систем и номера каталогов.

Результаты представлены как M±m. Межгрупповые различия оценивали параметрическими или непараметрическими критериями после проверки распределения. Связи определяли коэффициентом Спирмена; статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Этическое одобрение и письменное информированное согласие законных представителей получены; перед подачей необходимо внести номер и дату протокола локального этического комитета.

Результаты и обсуждение. У детей с ВПС выявлено возраст-устойчивое снижение бутират-продуцирующего потенциала. В возрасте до 6 месяцев концентрация С4 составила 0,129±0,011 мг/г против 0,167±0,056 мг/г в контроле. Максимальное расхождение зарегистрировано в 6–12 месяцев: 0,23±0,04 против 0,85±0,05 мг/г. В 1–3 года содержание бутирата оставалось в 2,5 раза ниже контроля – 0,48±0,12 против 1,21±0,17 мг/г. Одновременно отношение изоCn/Cn было повышено, что отражает относительное преобладание протеолитического пути над сахаролитической ферментацией (таблица 1).

Таблица 1

Метаболические и воспалительные показатели по возрасту

Показатель	0–6 мес. контроль / ВПС	6–12 мес. контроль / ВПС	1–3 года контроль / ВПС
Бутират, мг/г	0,167±0,056 / 0,129±0,011	0,85±0,05 / 0,23±0,04	1,21±0,17 / 0,48±0,12
ИзоCn/Cn	0,69±0,15 / 0,99±0,19	0,302±0,13 / 0,59±0,15	0,252±0,010 / 0,430±0,051
Зонулин	65±12 / 203±33	76±18 / 344±32	84±11 / 339±13
СРБ, мг/л	0,44±0,12 / 4,95±0,31	0,47±0,08 / 6,11±0,39	0,43±0,05 / 6,77±0,11

Примечание: ВПС – врожденные пороки сердца; СРБ – С-реактивный белок; изоCn/Cn – отношение суммы разветвленных короткоцепочечных жирных кислот к сумме линейных кислот.

Таблица 2

Корреляции микробиоты, метаболитов и кишечного барьера

Сопоставляемые показатели	r	p
Индекс Шеннона – фекальный зонулин	−0,55	0,03
Индекс Шеннона – бутират	0,62	0,03
Proteobacteria – фекальный зонулин	0,84	0,01
Proteobacteria – бутират	−0,65	0,01
Bifidobacterium – бутират	0,45	0,02
Бутират – фекальный зонулин	−0,77	0,01
Escherichia/Shigella – изоCn/Cn	0,881	0,0001
Escherichia/Shigella – бутират	−0,657	0,003

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; изоCn/Cn – отношение суммы разветвленных короткоцепочечных жирных кислот к сумме линейных кислот.

Метаболическая недостаточность микробиоты сопровождалась признаками нарушения эпителиального барьера и системного воспаления. Фекальный зонулин при ВПС превышал контроль в 3,1 раза в 0–6 месяцев, в 4,5 раза в 6–12 месяцев и в 4,0 раза в 1–3 года. СРБ возрастал соответственно до 4,95±0,31; 6,11±0,39 и 6,77±0,11 мг/л при контрольных значениях 0,44±0,12; 0,47±0,08 и 0,43±0,05 мг/л. Такой параллельный сдвиг согласуется с моделью оси «кишечник–сердце», при которой гипоперфузия и гипоксия изменяют микробную экосистему, а дефицит бутирата ослабляет трофическую поддержку эпителия и противовоспалительную регуляцию [1, 3, 7].

Корреляционный анализ подтвердил согласованность таксономических, метаболических и барьерных изменений (таблица 2). Proteobacteria прямо коррелировали с зонулином (r=0,84; p=0,01) и обратно – с бутиратом (r=−0,65; p=0,01). Между бутиратом и зонулином установлена сильная обратная связь (r=−0,77; p=0,01). Индекс Шеннона прямо коррелировал с бутиратом (r=0,62; p=0,03) и обратно – с зонулином (r=−0,55; p=0,03). Представленность Escherichia/Shigella была связана с увеличением изоCn/Cn (r=0,881; p=0,0001) и снижением C4 (r=−0,657; p=0,003).

Выявленные закономерности расширяют опубликованные данные о дисбиозе и дефиците КЦЖК у детей с ВПС [2, 3, 8]. Оригинальность работы состоит в интеграции трех уровней нарушений в одной возрастно-стратифицированной когорте: таксономического сдвига, метаболической недостаточности и барьерно-воспалительного ответа. Вместе с тем одномоментный характер анализа не позволяет устанавливать причинность; возможны влияния питания, лекарственной терапии, типа порока и тяжести гемодинамики. Эти факторы необходимо учитывать в последующем многофакторном исследовании.

Заключение. У детей 0–3 лет с ВПС снижение разнообразия микробиоты и увеличение Proteobacteria ассоциированы с дефицитом бутирата, повышением фекального зонулина и системным воспалением. Сильная обратная связь бутирата с зонулином подтверждает функциональную сопряженность микробного метаболизма и кишечного барьера. Комплекс «таксономический профиль – КЦЖК – зонулин – СРБ» перспективен для выделения детей с высоким риском иммунометаболических нарушений, но требует проспективной клинической валидации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без внешнего финансирования.

Вклад авторов. Концепция и дизайн – Ф.Р. Бабаджанова, Ш.А. Агзамова; сбор и анализ данных – Ф.Р. Бабаджанова; интерпретация – Ф.Р. Бабаджанова, З.Р. Хайбуллина; редактирование – все авторы.

Литература

1. Liu Y., Chen S., Zühlke L. From heart to gut: Exploring the gut microbiome in congenital heart disease. iMeta. 2023;2:e144. DOI: 10.1002/imt2.144.

2. Schultz A.H., Ives K., Mäkikallio K. et al. Gut Microbiome in Children with Congenital Heart Disease After Cardiopulmonary Bypass Surgery (GuMiBear Study).

Pediatr Cardiol. 2024. DOI: 10.1007/s00246-024-03612-0.

3. Zakaria R., Cabrera A.G., Ajami N.J. et al. Feeding intolerance after pediatric cardiac surgery is associated with dysbiosis, barrier dysfunction, and reduced short-chain fatty acids. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2025;328(1):G1–G14. DOI: 10.1152/ajpgi.00151.2024.

4. Fu Y., Lyu J., Wang S. The role of intestinal microbes on intestinal barrier function and host immunity from a metabolite perspective. Front Immunol. 2023; 14:1277102. DOI: 10.3389/fimmu. 2023.1277102.

5. Kim C.H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. Cell Mol Immunol. 2023;20:341–350. DOI: 10.1038/s41423-023-00987-1.

6. Aydın S., Şirin E., Çakır İ. Microbiota-derived short-chain fatty acids and modulation of host-derived peptides formation: Focused on host defense peptides. Biomed Pharmacother. 2023;162:114586. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114586.

7. Parada Venegas D., De la Fuente M.K., Landskron G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. Front Immunol. 2019;10:277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00277.

8. Agzamova S.A., Babadjanova F.R. The role of short-chain fatty acids in the assessment of the state of intestinal microbiocenosis and its diagnosis in children with congenital heart defects. International Journal of Scientific Pediatrics. 2025;(4–5):1067–1071. DOI: 10.56121/2181-2926-2025-4-5-1067-1071.

REZUME

TUG‘MA YURAK NUQSONLARIDA ICHAK TO‘SIG‘I VA IMMUNOMETABOLISM

[1]Babadjanova Faniya Rashidovna,
[2]Agzamova Shoira Abdusalamovna,
[3]Xaybullina Zarina Ruslanovna

[1]Urganch davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Urganch shahri,
[2]Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O‘zbekiston, Toshkent shahri,
[3]Akademik V.V. Vohidov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan xirurgiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, O‘zbekiston
ttaurgfil@umail.uz

Kalit so‘zlar: tug‘ma yurak nuqsonlari, ichak mikrobiotasi, butirat, zonulin, C-reaktiv oqsil, yallig‘lanish, ichak to‘sig‘i.

Tug‘ma yurak nuqsonlari bo‘lgan bolalarda gemodinamik buzilishlar, gipoksemiya va ovqatlanish yetishmovchiligi ichak mikrobiotasining tarkibi hamda metabolik faolligiga ta’sir qilishi mumkin. Natijalar tug‘ma yurak nuqsonlarida mikrobiotaning saxarolitik faolligi, epitelial to‘siq va yallig‘lanishga qarshi salohiyat bir vaqtda buzilishini ko‘rsatadi. Ushbu ko‘rsatkichlar xavf guruhlarini aniqlash uchun istiqbolli kompleks markerlar bo‘lishi mumkin.

SUMMARY
INTESTINAL BARRIER AND IMMUNOMETABOLISM IN CONGENITAL HEART DEFECTS

[1]Babadjanova Faniya Rashidovna,
[2]Agzamova Shoira Abdusalamovna,
[3]Khaybullina Zarina Ruslanovna

[1] Urgench State Medical Institute, 28 Al-Khwarizmi Street,
[2] Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan.
[3] Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery named after Academician V. V. Vakhidov, Tashkent, Republic of Uzbekistan
ttaurgfil@umail.uz

Keywords: *congenital heart defects, gut microbiota, butyrate, zonulin, C-reactive protein, inflammation, intestinal barrier.*

Hemodynamic disturbances, hypoxemia, and nutritional insufficiency in children with congenital heart defects may alter the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota. These findings indicate a concurrent impairment of microbial saccharolytic activity, epithelial barrier integrity, and anti-inflammatory potential in children with congenital heart defects. Integrated assessment of microbiota, butyrate, and zonulin may help identify children at increased risk of intestinal barrier dysfunction and low-grade systemic inflammation.

УДК 616.993.162 – 08

ЗООНОЗ ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИДА ЛАБОРАТОР ВА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ

[1]Вахобов Азиз Амиркулович - https://orcid.org/0009-0006-2311-4651,
[2]Облоқулова Олима Абдурашидовна - https://orcid.org/0009-0003-6062-813

[1]Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси,
[2]Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти
aziz_vahobov1986@mail.ru; obloqulova.olima@bsmi.uz;

Калит сўзлар: *зооноз тери лейшманиози, Leishmania, гипохром анемия, IL-4, IL-13, IFN-γ, Th1/Th2, ROC-таҳлил, AUC, прогноз.*

Зооноз тери лейшманиози (ЗТЛ) Leishmania авлодига мансуб ҳужайра ичи паразитлари томонидан чақириладиган, трансмиссив йўл билан юқадиган ва эндемик ҳудудларда аҳоли саломатлигига сезиларли таъсир кўрсатувчи паразитар касалликлардан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, тери лейшманиози лейшманиознинг энг кўп учрайдиган шакли бўлиб, асосан терида ярали зарарланишлар билан намоён бўлади ва ҳар йили дунёда юз минглаб янги ҳолатлар қайд этилади [1]. Касалликнинг клиник кечиши паразит тури, бемор организмининг иммун ҳолати, инфекция юки ва эндемик ҳудуднинг экологик хусусиятларига боғлиқ.

Марказий Осиё, жумладан Ўзбекистон ҳудуди тери лейшманиозининг табиий ўчоқлари мавжуд бўлган минтақалардан бири ҳисобланади. Тадқиқотларда Ўзбекистоннинг айрим ҳудудларида, хусусан Бухоро, Қашқадарё, Сурхондарё ва Жиззах вилоятларида касалликнинг табиий ўчоқлари мавжудлиги ва эпидемиологик жараённинг фаоллиги қайд этилган [2,3]. Марказий Осиёда Leishmania major, L. turanica ва L. gerbilli каби турларнинг бир хил резервуар ва векторлар билан боғлиқ ҳолда циркуляция қилиши инфекциянинг эпидемиологияси ва патогенезини ўрганишни янада долзарблаштиради [4]. Бухоро вилоятида ўтказилган маҳаллий тадқиқотлар ҳам тери лейшманиози билан касалланиш даражасида ўсиш тенденциялари мавжудлигини кўрсатган.

ЗТЛнинг клиник аҳамияти нафақат теридаги маҳаллий ярали жараён, балки яллиғланиш, иммун жавобнинг ўзгариши ва айрим ҳолларда лимфангит ҳамда лимфаденит каби асоратларнинг ривожланиши билан белгиланади. Ўзбекистонда ўтказилган клиник-иммунологик тадқиқотларда тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларининг номутаносиблиги аниқланган, энг яққол ўзгаришлар эса касалликнинг оғир шаклларида кузатилган [5]. Шу билан бирга, касал-

ликнинг оғирлик даражасини объектив баҳолаш ва асоратларни олдиндан прогноз қилиш имконини берувчи лаборатор маркерларни аниқлаш масаласи етарлича ишлаб чиқилмаган.

Тери лейшманиозида патологик жараённинг шаклланишида иммун тизимининг, айниқса Т-хелпер ҳужайраларининг функционал фаоллиги муҳим аҳамиятга эга. Классик экспериментал моделларда Leishmania major инфекциясига нисбатан ҳимоявий иммун жавоб асосан Th1 ҳужайралари ва улар томонидан ишлаб чиқариладиган IFN-γ билан боғлиқ бўлса, Th2 жавобининг асосий цитокинлари ҳисобланган IL-4 ва IL-13 инфекциянинг сақланиб қолиши ва патологик жараённинг кучайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган [7,8]. IFN-γ макрофагларни фаоллаштириб, ҳужайра ичидаги паразитларни назорат қилишда муҳим роль ўйнайди. Аксинча, IL-4 ва IL-13 нинг ортиши Th2 йўналишдаги иммун жавобни кучайтириб, айрим Leishmania инфекцияларида паразитнинг сақланишига шароит яратиши мумкин [6, 7].

Бироқ замонавий тадқиқотлар Th1/Th2 мувозанатини оддий «ҳимоя–касаллик» модели сифатида баҳолаш етарли эмаслигини кўрсатмоқда. IL-4 ва IL-13 таъсири паразит тури, инфекция босқичи ва макроорганизмнинг иммунологик хусусиятларига қараб фарқланиши мумкин [8]. Шу сабабли беморларда мазкур цитокинларни комплекс равишда, касалликнинг клиник оғирлиги билан биргаликда баҳолаш патогенезнинг муҳим жиҳатларини очиб бериши мумкин.

Касалликдаги умумий қон ва биокимёвий ўзгаришларни ўрганиш ҳам клиник жиҳатдан муҳимдир. Хусусан, гипохром анемия, эритроцитлар ва лимфоцитлар нисбий улушининг ўзгариши, шунингдек, жигар ва буйрак функциясини акс эттирувчи биокимёвий кўрсаткичлардаги силжишлар организмнинг системали жавобини баҳолаш имконини беради. Маҳаллий тадқиқотларда тери лейшманиозида иммунологик ва клиник ўзгаришларнинг касаллик шакли ва оғирлиги билан боғлиқлиги қайд этилган [].

Шу нуқтаи назардан, ЗТЛда гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларни IL-4, IL-13 ва IFN-γ каби асосий иммунологик маркерлар билан биргаликда ўрганиш илмий ва амалий аҳамиятга эга. Бундай ёндашув касалликнинг системали таъсирини баҳолаш, иммунопатогенетик механизмларни чуқурроқ тушуниш ва оғир кечиш хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлаш имконини бериши мумкин.

Айниқса, IL-13 ва IL-4 нинг касаллик оғирлиги билан боғлиқ динамикасини, IFN-γ билан ўзаро нисбатини ҳамда уларнинг прогностик қийматини ROC-таҳлил орқали баҳолаш ЗТЛнинг оғир кечишини эрта прогнозлаш учун янги ёндашув сифатида қаралиши мумкин.

Хорижий тадқиқотларда цитокинлар профили клиник натижаларни шакллантиришда муҳим эканлиги кўрсатилган бўлса-да, Ўзбекистонда, хусусан Бухоро вилояти шароитида ЗТЛнинг клиник-лаборатор хусусиятлари ва IL-4, IL-13, IFN-γ кўрсаткичларининг прогностик аҳамиятини комплекс баҳолаш бўйича маълумотлар чекланган [10].

Шу боис, ЗТЛ билан касалланган беморларда гематологик, биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларни комплекс ўрганиш, уларнинг касаллик оғирлиги билан боғлиқлигини

аниқлаш ҳамда энг информатив цитокинларни прогностик маркер сифатида баҳолаш долзарб илмий-амалий вазифа ҳисобланади. Ушбу йўналишда олинган натижалар ЗТЛнинг эрта прогнозини такомиллаштириш, хавф гуруҳларини ажратиш ва индивидуал даволаш тактикасини танлаш учун асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқот мақсади: Зооноз тери лейшманиозида гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлар, шунингдек, IL-4, IL-13 ва IFN-γ цитокинлари ўзгаришини баҳолаш ҳамда ушбу иммунологик маркерларнинг касаллик оғир кечишини прогнозлашдаги диагностик-прогностик қийматини аниқлаш.

Материал ва услублар. Тадқиқот 2024 йил сентябридан 2026 йилгача Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят ҳудудий филиалида тери лейшманиози (ЗТЛ) билан оғриган беморларда ўтказилди. Тадқиқотга паразитологик тасдиқланган, 18–65 ёшдаги, касаллик давомийлиги 3 ойдан кам бўлган 120 нафар бемор ва 30 нафар соғлом назорат шахси жалб қилинди. Ташхис клиник-эпидемиологик анамнез, Гимза бўёғи билан бўялган дермал қириндиларни микроскопик текшириш ва заруратга кўра ПЗР усулида тасдиқланди.

Шиллиқ қават ва висцерал зарарланишлар, оғир буйрак, жигар ёки юрак-қон томир касалликлари, ҳомиладорлик ва лактация, сўнгги 6 ойда антимониал терапия қабул қилганлик ҳамда дори воситаларига юқори сезувчанлик ҳолатлари тадқиқотдан истисно қилинди.

Беморлар клиник хусусиятларига кўра 1:1 нисбатда асосий (n=60) ва қиёсий (n=60) гуруҳларга ажратилди. Қоннинг умумий таҳлилида WBC, LYM, MONO ва NEU кўрсаткичлари Mindray BC-20S, биокимёвий кўрсаткичлар (AST, ALT, глюкоза, мочевина, креатинин, С-реактив оқсил) Mindray BS-30 анализаторларида аниқланди. TNF-α, IL-4 ва IL-13 цитокинлари ELISA усулида баҳоланди. Лаборатор мониторинг даволаш бошида, 14 ва 28-кунларда амалга оширилди.

Статистик таҳлил SPSS 26.0 дастурида ўтказилиб, Student t-тести, Mann–Whitney U-тести, χ^2-тест ва такрорий ўлчовлар ANOVA усулларидан фойдаланилди. Статистик аҳамиятлилик мезони $p<0,05$ деб қабул қилинди.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Қоннинг умумий таҳлили ўргпанилганда беморларнинг 46 нафарида (38,3%) I даражали гипохром камқонлик белгилари аниқланиб, гемоглобиннинг ўртача қиймати 100,0±1,03 г/л бўлган. 38 нафар беморда (31,7%) II даражали гипохром камқонлик қайд этилган ва гемоглобин 82,5±1,3 г/л ни ташкил қилган. 36 нафар беморда (30%) гемоглобин меъёрнинг минимал даражасида сақланган.

Гуруҳлар кесимида гемоглобин асосий гуруҳда 101,9±2,0 г/л, қиёсий гуруҳда 103,4±2,1 г/л ва назорат гуруҳида 123,9±2,4 г/л бўлди. Эритроцитлар миқдори мос равишда 3,7±0,07; 3,75±0,08 ва 4,3±0,09×10^{12}/л ни ташкил этди. Гемоглобин ва эритроцитларнинг беморлар гуруҳларида назоратга нисбатан ишончли пасайиши ($p<0,001$), ранг кўрсаткичининг эса 0,82±0,01 ва 0,83±0,01 гача тушиши ($p<0,01$) гипохром анемияга хос лаборатор манзарани тасдиқлади (1-жадвал).

1-жадвал

Зооноз тери лейшманиозида умумий қон таҳлили кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ, n=60	Қиёсий гуруҳ, n=60	Назорат гуруҳи, n=30
Гемоглобин, г/л	101,9±2,0*	103,4±2,1*	123,9±2,4
Эритроцитлар, $\times10^{12}$/л	3,7±0,07*	3,75±0,08*	4,3±0,09
Ранг кўрсаткичи	0,82±0,01*	0,83±0,01*	0,92±0,01
Тромбоцитлар, $\times10^{9}$/л	258±1,9*	255±2,2*	242±3,1
Лейкоцитлар, $\times10^{9}$/л	5,95±2,2	6,1±2,0	6,4±0,3
Эозинофиллар, %	2,0±0,28*	5,0±0,28	5,0±0,28
Лимфоцитлар, %	21,9±1,7*	22,5±1,8*	30,2±1,1
Моноцитлар, %	5,3±0,12*	5,1±0,14*	5,8±0,21
ЭЧТ, мм/соат	7,25±0,65*	7,80±0,71*	5,50±0,42

*Изоҳ: *- қийматлар назорат гуруҳига нисбатан муҳим (p<0,05 - 0,001)*

Лейкоцитлар, тромбоцитлар ва ЭЧТнинг учала гуруҳда ҳам физиологик чегараларда сақланиши ЗТЛда умумий яллиғланиш реакцияси ҳар доим ҳам кескин лейкоцитоз ёки ЭЧТ ошиши билан намоён бўлмаслигини кўрсатади. Шу билан бирга, лимфоцитлар улушининг асосий гуруҳда 21,9±1,7%, қиёсий гуруҳда 22,5±1,8% бўлиб, назоратдаги 30,2±1,1% га нисбатан ишончли пастлиги (p<0,01) иммун жавобнинг қайта тақсимланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Биокимёвий таҳлил кўрсаткичлари таҳлил қилинганда ЗТЛда организмнинг метаболик ҳолатида ҳам муайян силжишлар мавжудлигини кўрсатди. Умумий билирубин назорат гуруҳида 12,83±0,78 мкмоль/л бўлган ҳолда асосий гуруҳда 15,2±1,1, қиёсий гуруҳда 14,3±1,0 мкмоль/л ни ташкил этганлиги маълум бўлди. Бевосита билирубин асосий гуруҳда 4,8±0,5 мкмоль/л гача ошди. Бу ўзгаришлар билирубин алмашинувида енгил функционал силжиш мавжудлигини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал.

Зооноз тери лейшманиозида биокимёвий кўрсаткичлар (M±m)

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи, n=30	Асосий гуруҳ, n=60	Қиёсий гуруҳ, n=60
Умумий билирубин, мкмоль/л	12,83±0,78	15,2±1,1	14,3±1,0
Билвосита билирубин, мкмоль/л	8,9±0,62	10,4±0,9	10,4±0,9
Бевосита билирубин, мкмоль/л	3,8±0,34	4,8±0,5	3,9±0,5
Умумий оқсил, г/л	73,9±3,6	70,8±3,9	69,5±3,8
Альбумин, г/л	42,6±1,0	39,8±1,7	36,1±1,8*
Мочевина, ммоль/л	5,95±0,37	6,42±0,48	7,61±0,5*
Креатинин, мкмоль/л	83,6±4,64	86,2±5,17	87,1±5,2
АЛТ, Б/л	22±2,46	29,6±3,8	31,6±3,1*
АСТ, Б/л	21,2±2,35	27,8±3,4	29,8±3,2*
Глюкоза, ммоль/л	4,1±1,3	4,7±0,8	4,9±0,9

*Изоҳ: *- қийматлар назорат гуруҳига нисбатан муҳим (p<0,05 - 0,001)*

Оқсил алмашинувида умумий оқсил ва альбуминнинг пасайиши кузатилди. Умумий оқсил назоратда 73,9±3,6 г/л, асосий гуруҳда 70,8±3,9 г/л, қиёсий гуруҳда 69,5±3,8 г/л бўлди. Альбумин эса 42,6±1,0; 39,8±1,7 ва 36,1±1,8 г/л ни ташкил этди. Бу ҳолат узоқ давом этувчи яллиғланиш ва метаболик қайта қурилишлар таъсирида оқсил алмашинувининг ўзгариши билан изоҳланиши мумкин.

Буйрак фаолиятини баҳолашда мочевина асосий ва айниқса қиёсий гуруҳда юқорироқ бўлган: 6,42±0,48 ва 7,61±0,5 ммоль/л. Бироқ креатинин даражалари гуруҳлар бўйича яқин бўлиб, назоратда 83,6±4,64, асосий гуруҳда 86,2±5,17 ва қиёсий гуруҳда 87,1±5,2 мкмоль/л ни ташкил этди. Шунинг учун тақдим этилган маълумотлар буйрак фильтрация функциясининг кескин бузилишига ишора қилмайди.

Жигар ферментлари фаоллиги ҳам беморлар гуруҳларида юқорироқ бўлди. АЛТ 22±2,46 Б/л дан 29,6±3,8 ва 31,6±3,1 Б/л гача, АСТ эса 21,2±2,35 Б/л дан 27,8±3,4 ва 29,8±3,2 Б/л гача ошган. Глюкоза даражасида эса клиник жиҳатдан яққол фарқ қайд этилмади. Умуман, биокимёвий ўзгаришлар ЗТЛда маҳаллий тери жараёнига қўшимча равишда тизимли метаболик таъсир мавжудлигини кўрсатади.

Цитокинлар профили ва Th1/Th2 иммунологик мувозанатини ўрганганда тадқиқотнинг муҳим натижаси ЗТЛда IL-4, IL-13 ва IFN-γ даражаларининг клиник оғирлик билан бир йўналишда ўзгариши бўлди. Назорат, қиёсий ва асосий гуруҳлар кесимида барча уч цитокин даражасининг изчил ортиши касаллик фаоллиги ва иммун жавоб ўртасидаги яқин муносабатни кўрсатади (3-жадвал).

3-жадвал.

Зооноз тери лейшманиозида IL-4, IL-13 ва IFN-γ даражалари

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи n=30	Қиёсий гуруҳ n=60	Асосий гуруҳ n=60
IL-4, пг/мл	2,8±0,2	6,9±0,5*	10,8±0,7*
IL-13, пг/мл	3,1±0,3	7,4±0,6*	14,2±0,9*
IFN-γ, пг/мл	5,1±0,4	8,2±0,6*	12,4±0,8*

*Изоҳ: *- қийматлар назорат гуруҳига нисбатан муҳим (p<0,05)*

IL-4 назорат гуруҳида 2,8±0,2 пг/мл бўлган ҳолда енгил кечишда 6,9±0,5 пг/мл, ўрта оғир кечишда 10,8±0,7 пг/мл га етган бўлса, IL-13 бўйича ўсиш янада яққол: 3,1±0,3 пг/мл дан 7,4±0,6 пг/мл ва 14,2±0,9 пг/мл гача кўтарилган. Асосий гуруҳда IL-13 назоратга нисбатан тахминан 4,5 марта, қиёсий гуруҳга нисбатан 1,9 марта юқори бўлган.

IFN-γ ҳам клиник оғирлик ортиши билан 5,1±0,4 пг/мл дан 8,2±0,6 ва 12,4±0,8 пг/мл гача ошган. Бу натижа организмнинг паразитга қарши ҳужайравий иммун жавоби фаоллашганини кўрсатиши мумкин. Бироқ IFN-γ билан бир вақтда IL-4 ва IL-13 нинг ҳам юқорилаши ЗТЛда иммун жавоб бир томонлама эмас, балки Th1 ва Th2 йўналишларининг параллел фаоллашуви

ва улар ўртасидаги мувозанатнинг ўзгариши билан кечишини кўрсатади.

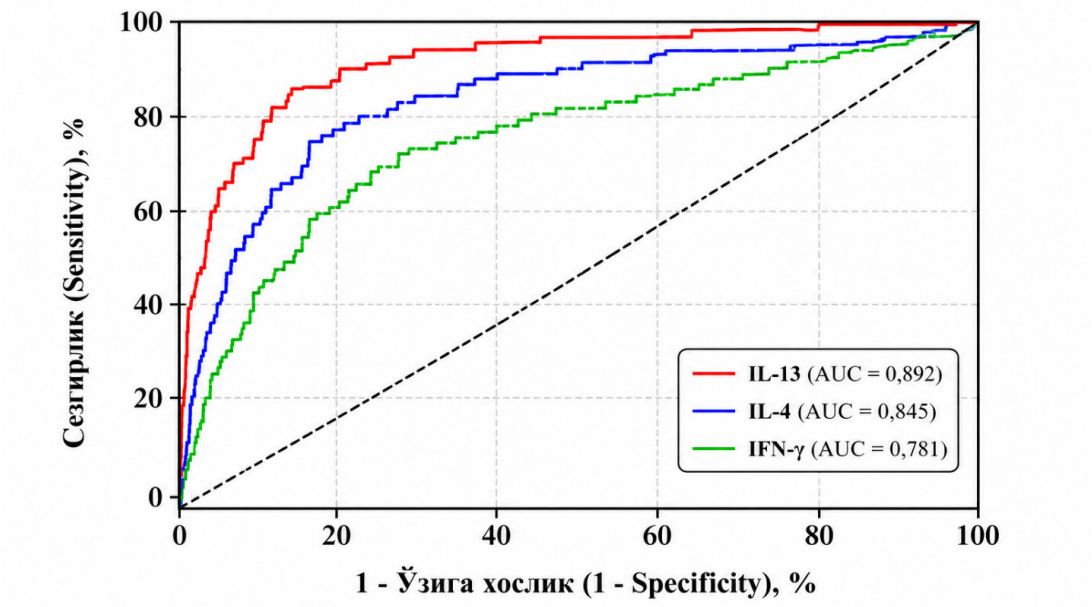
Клиник оғирлик ортиши билан IL-4 ва IL-13 нинг юқори даражалари Th2 йўналишининг устунлашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу ҳолат макрофаглар функционал фаолиятининг ўзгариши, паразитнинг ҳужайра ичида сақланиб қолиши ва теридаги ярали дефектларнинг битиши қийинлашиши учун шароит яратиши мумкин. Шу билан бирга, ушбу талқинни тадқиқотда ўлчанган цитокинлар ва клиник гуруҳлар доирасида баҳолаш лозим.

Цитокинларнинг прогностик қиймати: ROC-таҳлил ёрдамида ўрганганда цитокинлар даражасининг клиник оғирлик билан боғлиқлиги уларни прогностик маркер сифатида баҳолашга асос бўлди. ROC-таҳлилда IL-13, IL-4 ва IFN-γ учун AUC, кесиш нуқтаси, сезгирлик ва ўзига хослик аниқланди (1-расм). Учала маркер бўйича p<0,001 даражасида статистик аҳамият қайд этилди (4-жадвал).

4-жадвал.

Зооноз тери лейшманиозида касаллик оғир кечишини прогнозлашда ROC-таҳлил кўрсаткичлари

Маркер	AUC	Cut-off, пг/мл	Сезгирлик, %	Ўзига хослик, %	p
IL-13	0,892	>10,5	86,7	83,3	<0,001
IL-4	0,845	>8,2	81,7	80,0	<0,001
IFN-γ	0,781	>10,0	75,0	71,7	<0,001



1-расм. **Зооноз тери лейшманиозида IL-13, IL-4 ва IFN-γ учун ROC-таҳлил эгри чизиқлари**

ROC-эгри чизиқлари остидаги майдонлар орасида энг юқори қиймат IL-13 учун аниқланди: AUC=0,892 (95% CI: 0,824–0,960; p<0,001). IL-13 учун >10,5 пг/мл кесиш нуқтасида сезгирлик 86,7% ва ўзига хослик 83,3% бўлди. Бу

мазкур маркернинг касаллик оғир кечишини ажратишда юқори дискриминацион қобилияти борлигини кўрсатади.

IL-4 учун AUC=0,845 (95% CI: 0,762–0,928; p<0,001) бўлиб, >8,2 пг/мл кесиш нуқтасида сезгирлик 81,7% ва ўзига хослик 80,0% ни ташкил этди. IFN-γ учун AUC=0,781 (95% CI: 0,685–0,877; p<0,001), >10,0 пг/мл кесиш нуқтасида сезгирлик 75,0% ва ўзига хослик 71,7% бўлди. Демак, IFN-γ ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли прогностик қийматга эга, аммо дискриминацион имконияти IL-13 ва IL-4 га нисбатан пастроқ.

ROC-таҳлил натижаларини клиник маълумотлар билан биргаликда баҳолаш IL-13 ва IL-4 нинг амалий аҳамиятини янада оширади. IL-13 >10,5 пг/мл ва IL-4 >8,2 пг/мл бўлган беморларда клиник жараённинг оғир кечиши ва битиши қийин бўлган ярали-деструктив ўзгаришлар хавфини эрта баҳолаш мумкин. Бунда мазкур кесиш нуқталари мустақил ташхис ўрнини босувчи мутлақ мезон эмас, балки клиник ва бошқа лаборатор маълумотларни тўлдирувчи прогностик кўрсаткич сифатида қаралиши мақсадга мувофиқ.

Хулоса. Натижаларга кўра, зооноз тери лейшманиозида гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлардаги ўзгаришлар касалликнинг тизимли таъсирини акс эттириши аниқланди. Касаллик оғирлашиши билан IL-4, IL-13 ва IFN-γ даражаларининг изчил ортиши Th1 ва Th2 иммун жавобларининг параллел фаоллашуви ҳамда иммунологик мувозанатнинг бузилишини кўрсатди. ROC-таҳлил натижалари IL-13 (AUC=0,892) ва IL-4 (AUC=0,845) нинг юқори диагностик-прогностик аҳамиятга эга эканини кўрсатиб, мазкур цитокинларни ЗТЛнинг оғир кечиши ва ярали-деструктив ўзгаришлар хавфини эрта баҳолашда истиқболли иммунологик мезонлар сифатида қўллаш мумкинлигини асослади. Шу муносабат билан IL-13 ва IL-4 кўрсаткичларини клиник ҳамда стандарт лаборатор параметрлар билан комплекс баҳолаш касаллик прогнозини аниқлаш ва индивидуал даволаш тактикасини танлаш имкониятларини кенгайтиради.

Фойдаланилган адабиётлар

1. WHO. Leishmaniasis. Fact sheet. World Health Organization. J Dermatolog Clin Res 5(5): 1111 (2017)

2. Ponirovsky EN, Kovalenko DA, Kadamov DS, Baranets MS, Morozova LF (2017) Cutaneous Leishmaniasis in Central Asia Countries. J Dermatolog Clin Res 5(5): 1111.

3. Вахобов А.А. Зооноз тери лейшманиозининг клиник кечиш хусусиятлари // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2026. – № 4(24). – Б. 225–228.

4. Yurchenko V., Chistyakov D.S., Akhmadishina L.V. et al. Revisiting epidemiology of leishmaniasis in Central Asia: lessons learnt. *Parasitology.* 2023;150(2):129–136.

5. Maxmudov F.A., Sharopova G.S. Statistical analysis of skin leishmaniasis in Bukhara region by age, gender and region. *JournalNX*. 2022;8(6):28–31.

6. Rasulova I.A. Особенности иммунного ответа при кожном лейшманиозе. *Вестник фундаментальной и клинической медицины*. 2022;1:57–64.

7. Alexander J, Bryson K. T helper (h)1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. Immunol Lett. 2005 Jun 15;99(1):17-23.

8. Kaye P, Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. Nat Rev Microbiol. 2011 Jul 11;9(8):604-15.

9. Maspi N, Abdoli A, Ghaffarifar F. Pro- and anti-inflammatory cytokines in cutaneous leishmaniasis: a review. Pathog Glob Health. 2016 Sep;110(6):247-260.

10. Hurdayal R, Brombacher F. The role of IL-4 and IL-13 in cutaneous Leishmaniasis. Immunol Lett. 2014 Oct;161(2):179-83.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЗООНОЗНОМ КОЖНОМ ЛЕЙШМАНИОЗЕ

[1]Вахобов Азиз Амиркулович,
[2]Облокулова Олима Абдурашидовна

[1]Бухарская областная инфекционная больница,
[2]Бухарский государственный медицинский институт
aziz_vahobov1986@mail.ru,
obloqulova.olima@bsmi.uz

Ключевые слова: *зоонозный кожный лейшманиоз, Leishmania, гипохромная анемия, IL-4, IL-13, IFN-γ, Th1/Th2, ROC-анализ, AUC, прогноз.*

В исследовании была проведена оценка изменений в общем анализе крови, биохимических показателях и уровнях цитокинов IL-4, IL-13 и IFN-γ в сыворотке крови у пациентов с зоонозным кожным лейшманиозом (ЗКЛ). В основную и сравнительную группы были включены по 60 пациентов, а в контрольную группу – 30 здоровых лиц. При ЗКЛ были выявлены гипохромная анемия, снижение относительной доли эритроцитов и лимфоцитов, повышение уровня билирубина, АЛТ, АСТ и мочевины, а также снижение уровня общего белка и альбумина. По мере утяжеления заболевания уровни IL-4, IL-13 и IFN-γ повышались. При ROC-анализе наиболее высокая прогностическая ценность была зафиксирована для IL-13 (AUC=0,892) и IL-4 (AUC=0,845). При уровне IL-13 >10,5 пг/мл чувствительность составила 86,7%, а специфичность – 83,3%. Полученные результаты позволили рассматривать IL-13 и IL-4 в качестве перспективных маркеров для раннего прогнозирования тяжелого течения ЗКЛ.

SUMMARY

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN ZOONOTIC CUTANEOUS LEISHMANIASIS

[1]Vakhobov Aziz Amirkulovich,
[2]Obloqulova Olima Abdurashidovna

[1]Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital,
[2]Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute
aziz_vahobov1986@mail.ru,
obloqulova.olima@bsmi.uz

Keywords: *zoonotic cutaneous leishmaniasis, Leishmania, hypochromic anemia, IL-4, IL-13, IFN-γ, Th1/Th2, ROC analysis, AUC, prognosis.*

This study evaluated changes in complete blood count, biochemical parameters, and serum levels of cytokines IL-4, IL-13, and IFN-γ in patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL). The study and comparison groups each included 60 patients, while the control group consisted of 30 healthy individuals. In ZCL, hypochromic anemia, a decrease in the relative proportions of erythrocytes and lymphocytes, an increase in bilirubin, ALT, AST, and urea levels, and a decrease in total protein and albumin levels were detected. As the disease severity increased, the levels of IL-4, IL-13, and IFN-γ also increased. In the ROC analysis, the highest prognostic value was recorded for IL-13 (AUC=0.892) and IL-4 (AUC=0.845). At an IL-13 level >10.5 pg/ml, the sensitivity was 86.7% and the specificity was 83.3%. The results allowed for the assessment of IL-13 and IL-4 as promising markers for the early prognosis of a severe course of ZCL.

УДК: 616.24-008.64-036.11-073.7:616.155.392-036.11.

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И КЛИНИЧЕСКИ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович - 0009-0001-8058-2738,
Жуламанова Доно Икрамовна - 0009-0008-3970-8977,
Мамадиев Шохрух Бахтиярович - 0009-0002-2125-845X

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии
rigiatm@exat.uz

Ключевые слова. *ОРДС; острый лейкоз; КТ; рентгенография; ультразвук лёгких; плевральный выпот; гипоксемия.*

Введение. Острый респираторный дистресс-синдром представляет собой гетерогенное диффузное повреждение лёгких с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера, потерей аэрированной ткани и гипоксемией. Новая глобальная дефиниция ОРДС сохраняет центральную роль двусторонних затемнений, но допускает применение ультразвука лёгких в условиях ограниченных ресурсов и расширяет диагностику на неинтубированных пациентов [1]. Рекомендации ESICM и ATS подчёркивают необходимость сочетать синдромную диагностику с оценкой этиологии и тяжести дыхательной недостаточности [2, 3].

У онкогематологических больных интерпретация визуализации особенно сложна. Инфекционная пневмония, грибковое поражение, гидростатический и проницаемый отёк, лейкостаз, опухолевая инфильтрация, лекарственная токсичность, трансфузионно-ассоциированное повреждение лёгких и альвеолярное кровотечение могут формировать сходные паттерны. Azoulay, Maertens и Lemiale указывают, что у пациентов с гематологическими опухолями неустановленная причина острой дыхательной недостаточности связана с худшим прогнозом, а КТ часто используется для этиологического поиска, хотя прямое доказательство её влияния на исходы остаётся ограниченным [4].

Клиническая значимость проблемы определяется высокой летальностью. В национальной французской когорте Bris и соавт. среди 990 больных с гематологическими заболеваниями и ОРДС 90-дневная летальность составила 64,4% против 46,6% у пациентов без рака [5]. В проспективной когорте YELENNA Schellongowski и соавт. включили 715 онкологических пациентов, из которых 73,4% имели гематологические опухоли; 90-дневная летальность достигла 73,2%, пневмония была основной причиной ОРДС в 54,0%, а

при тяжёлом ОРДС летальность составила 82,2% [6].

Рентгенография доступна у постели больного, но двумерное суммирование структур ограничивает распознавание небольших выпотов и ранних зависимых изменений. КТ лучше характеризует распределение потери аэрации, плевральные и медиастинальные осложнения, однако требует транспортировки и лучевой нагрузки. УЗИ позволяет повторно оценивать интерстициальный синдром, консолидации и плевральную жидкость без транспортировки. В многоцентровом исследовании Smit и соавт. стандартизованный ультразвуковой алгоритм показал возможность распознавания ОРДС [7], а метаанализ Boumans и соавт. сообщил суммарную чувствительность 0,631 и специфичность 0,942 [8]. Эти оценки относятся к формализованным протоколам и не могут автоматически переноситься на свободный текст рутинных заключений.

Работы Costamagna и соавт. и Pierrakos и соавт. показали перспективность LUS для различения фокальной и нефокальной морфологии ОРДС [9, 10]. В то же время у пациентов с острыми лейкозами данные о структуре находок и согласованности трёх доступных методов немногочисленны. Это определило необходимость анализа локальной клинической базы.

Цель исследования. Описать структуру поражения лёгких по данным рентгенографии, КТ и УЗИ у пациентов с острыми лейкозами и клинически диагностированным ОРДС; оценить согласованность методов по ключевым признакам и исследовать связь визуализационных фенотипов с PaO_2, СРБ, прокальцитонином и лактатом.

Материалы и методы. Одноцентровое наблюдательное исследование проводилось в РСНПМЦ гематологии МЗ Республики Узбекистан с октября 2025 года по июль 2026 года. Из 65 записей пациентов с острыми лейкозами были отобраны 53 наблюдения с полностью заполненным основным клинико-лабораторным набором; после исключения повторных госпитализаций анализировали 48 уникальных взрослых пациентов. Диагноз ОРДС принимали из клинической документации. Из-за отсутствия FiO_2 в базе отношение PaO_2/FiO_2 не рассчитывали и тяжесть ОРДС по глобальной дефиниции ретроспективно не градуировали.

Для каждого пациента использовали демографические данные, вариант острого лейкоза, гемоглобин, тромбоциты, СРБ, прокальцитонин, PaO_2 и лактат. Заключение рентгенографии было доступно у 47 (97,9%), КТ – у 19 (39,6%), ультразвукового исследования органов грудной клетки/плевральных полостей – у 48 (100%) пациентов. КТ-подгруппа являлась клинически отобранной, а не случайной.

Анализировали обезличенные тексты заключений, а не исходные изображения. До расчётов сформировали словарь признаков. Для рентгенографии кодировали паренхиматозные инфильтраты/пневмонию, двусторонность, застойные изменения, плевральный выпот/гидроторакс, лимфаденопатию, отсутствие патологии и пневмоторакс. Для КТ – двустороннюю пневмонию, интерстициальное поражение/отёк, плевральный и перикардиальный выпот, лимфаденопатию и застой. Для УЗИ – формулировки «пневмоплеврит», двусторонность, «средостенит», плевральный выпот, эмпиему/осумко-

ванный компонент и гидроперикард. Отрицания («без выпота», «данных за эмпиему нет») кодировали как отсутствие признака. Все 114 доступных заключений были просмотрены вручную после автоматизированного извлечения.

Статистический анализ. Категориальные показатели представлены как n/N (%) с 95% доверительным интервалом Уилсона. Для парных сравнений строили таблицы 2×2, рассчитывали долю совпадений, к Коэна и точный двусторонний критерий Мак-Немара. Эти показатели отражают согласованность заключений, но не диагностическую точность, поскольку методы не выполнялись в стандартизованное единое временное окно и ни один из них не был задан как референсный стандарт.

Непрерывные показатели представлены как медиана [Q1; Q3]. Группы с наличием и отсутствием признака сравнивали U-критерием Манна–Уитни. Для четырёх лабораторно-физиологических показателей внутри каждого из трёх заранее выбранных фенотипов применяли поправку Бенджамини–Хохберга. Пропуски не импутировали. Все тесты двусторонние; $p<0,05$ считали статистически значимым. Анализ носил исследовательский характер.

Результаты. Средний возраст составил 40,5±17,7 года (диапазон 19–87 лет). Женщин было 28 (58,3%), мужчин – 20 (41,7%). ОМЛ диагностирован у 30 (62,5%), ОЛЛ – у 15 (31,3%), ОПЛ – у 1 (2,1%), острый лейкоз без уточнения – у 2 (4,2%) пациентов. Медиана PaO_2 равнялась 43,0 [38,0; 48,0] мм рт. ст.; PaO_2 <60 мм рт. ст. отмечено у 46/48 (95,8%), что указывает на выраженную гипоксемию, но без FiO_2 не позволяет классифицировать тяжесть ОРДС.

Структура визуализационных признаков. На рентгенограммах паренхиматозные инфильтраты/пневмония отмечены у 37/47 (78,7%; 95% ДИ 65,1–88,0), двустороннее поражение – у 21/47 (44,7%; 95% ДИ 31,4–58,8), застойные изменения – у 9/47 (19,1%). У 8/47 (17,0%) заключение не содержало патологических изменений, несмотря на выраженную гипоксемию в общей когорте. Плевральный выпот/гидроторакс и лимфаденопатия упоминались по 6/47 (12,8%), пневмоторакс или подозрение на него – у 2/47 (4,3%).

В КТ-подгруппе плевральный выпот/гидроторакс выявлялся у 14/19 (73,7%; 95% ДИ 51,2–88,2). Двусторонняя пневмония и внутригрудная лимфаденопатия отмечены по 10/19 (52,6%), интерстициальное поражение/отёк – у 9/19 (47,4%), перикардиальный выпот и застойные изменения – по 5/19 (26,3%). У пяти пациентов в заключении была явно указана протяжённость поражения 25%.

В УЗИ-заключениях формулировка «пневмоплеврит» встречалась у 43/48 (89,6%; 95% ДИ 77,8–95,5), двустороннее поражение – у 40/48 (83,3%), «средостенит» – у 37/48 (77,1%). Плевральный выпот указан у 21/48 (43,8%), эмпиема или осумкованный компонент – у 11/48 (22,9%), гидроперикард – у 7/48 (14,6%). Объём плевральной жидкости был численно описан у 19 пациентов; максимальный объём с одной стороны составлял 500 [300; 500] мл.

Для плеврального выпота рентгенография и УЗИ совпадали в 24/47 случаях (51,1%), но к была отрицательной (–0,063). УЗИ было положительным

при отрицательной рентгенографии у 19 пациентов, обратная комбинация встречалась у 4; точный критерий Мак-Немара подтвердил асимметрию (p=0,0026). В КТ-подгруппе выпот указан в 1/19 рентгенологических, 14/19 КТ- и 12/19 УЗИ-заключений. Рентгенография и КТ совпадали в 6/19 случаях (31,6%; к=0,039; p=0,00024).

Между КТ и УЗИ по выпоту совпадение составляло 11/19 (57,9%; к=0,038), однако направленного различия не выявлено (p=0,727): КТ+/УЗИ− отмечено у 5, КТ−/УЗИ+ – у 3 пациентов. Для паренхиматозного поражения рентгенография и КТ совпали в 11/19 случаях (57,9%; к=−0,246; p=0,727). Низкие к при умеренной доле совпадений частично отражают дисбаланс распространённости признаков и неодинаковую терминологию.

Ни один из заранее выбранных визуализационных фенотипов не показал статистически подтверждённой связи с PaO_2, СРБ, прокальцитонином или лактатом после поправки на множественные сравнения. При интерстициальном поражении/отёке на КТ СРБ составлял 215,3 [89,8; 302,0] против 80,9 [64,1; 118,1] мг/л (p=0,055; q=0,112), прокальцитонин – 6,59 [1,42; 25,00] против 0,12 [0,06; 2,47] нг/мл (p=0,072; q=0,112), лактат – 2,60 [1,20; 3,50] против 1,05 [1,00; 1,95] ммоль/л (p=0,084; q=0,112). Направление различий согласуется с более выраженным воспалительным фенотипом, но малая КТ-подгруппа не даёт достаточной статистической определённости.

PaO_2 не различалась при наличии и отсутствии паренхиматозного поражения на рентгенографии: 43,0 [39,0; 48,0] и 41,5 [35,0; 46,2] мм рт. ст. соответственно (p=0,466; q=0,621). При УЗИ-выпоте PaO_2 составляла 44,0 [41,0; 49,0] против 43,0 [36,0; 46,5] мм рт. ст. (p=0,270; q=0,540). Это показывает, что единичный морфологический признак не отражал степень гипоксемии в данной поперечной выборке.

Обсуждение. Главным результатом стало выявление разных, взаимодополняющих профилей визуализации. Рентгенография чаще отражала паренхиматозные инфильтраты, КТ – сочетание плевральной жидкости, пневмонии, интерстициального компонента и лимфаденопатии, а УЗИ-заключения – плеврально-периферические изменения. Это соответствует физическим возможностям методов, но также зависит от клинического отбора на КТ, времени исследования и языка заключения.

Особенно выраженными были различия по плевральному выпоту. В общей паре рентгенография–УЗИ положительный результат при отрицательной рентгенографии встречался почти в пять раз чаще, чем обратная комбинация (19 против 4; p=0,0026). В КТ-подгруппе выпот описан у 14/19 по КТ, у 12/19 по УЗИ и только у 1/19 по рентгенографии. Однако эти цифры нельзя трактовать как формальную чувствительность: исследования могли выполняться в разные дни, объём жидкости менялся на фоне терапии, а рентгенография могла быть выполнена в положении лёжа.

Современные международные данные подтверждают ценность стандартизованного LUS, но одновременно показывают зависимость результатов от порога и протокола. В метаанализе Boumans и соавт., включившем 11 отчётов и 2075 пациентов, суммарная чувствительность LUS для ОРДС соста-

вила 0,631, специфичность – 0,942 [8]. Costamagna и соавт. у 47 пациентов показали, что вентральный LUS-score ≥3 различал нефокальную морфологию с чувствительностью 94–95% и специфичностью 100% в обучающей и валидационной выборках [9]. Наши свободнотекстовые УЗИ-заключения не содержали унифицированного 12- или 16-зонального LUS-score, поэтому прямое сопоставление с этими значениями невозможно.

Прогностический потенциал серийного ультразвука также описан в мировой литературе. Метаанализ Wang и Qi включил 13 когорт, 1022 пациентов с ОРДС и 343 внутрибольничные смерти (33,6%); высокий LUS-score при поступлении был связан с летальностью (ОР 1,44; 95% ДИ 1,14–1,81) [11]. В нашей базе исходы и стандартизованный балльный показатель отсутствовали, поэтому оценивались только поперечные связи. Отсутствие подтверждённой ассоциации отдельных признаков с PaO_2 не противоречит метаанализу: единичный бинарный признак несёт меньше информации, чем суммарная оценка потери аэрации во множестве зон.

КТ выявила интерстициальное поражение/отёк у 47,4% обследованных. У этих пациентов СРБ, прокальцитонин и лактат были численно выше, но q=0,112 для всех трёх сравнений. Возможны как истинный воспалительный подфенотип, так и случайный результат малой клинически отобранной подгруппы. Кроме того, интерстициальный паттерн не специфичен для инфекции и может отражать проницаемый или гидростатический отёк, лекарственную токсичность и сочетанные процессы. Обзор Kaczka подчёркивает, что каждый метод даёт отдельную структурную или функциональную перспективу ОРДС [12], а Battaglini и соавт. считают интеграцию КТ, LUS и физиологических параметров перспективной при обязательной стандартизации интерпретации [13].

Высокая частота формулировок «пневмоплеврит» (89,6%) и «средостенит» (77,1%) требует осторожности. УЗИ хорошо распознаёт плевральную жидкость и субплевральные изменения, но самостоятельная верификация медиастинита выходит за рамки стандартного исследования лёгких. Повторяемость шаблонов в исходной документации могла увеличить частоту отдельных терминов. Поэтому в будущей фазе целесообразно хранить не только заключение, но и изображения/видеопетли для независимого двойного чтения.

Практический вывод состоит не в выборе одного «лучшего» метода, а в построении последовательного алгоритма. Рентгенография может использоваться как быстрый базовый метод; стандартизованный LUS – для серийной оценки плевральной жидкости, B-линий и консолидаций; КТ – при неясной причине дыхательной недостаточности, подозрении на осложнения или несоответствии клиники и данных у постели. Обзоры о дыхательной недостаточности при гематологических опухолях и об ОРДС при острых гемобластозах также подчёркивают необходимость раннего этиологического поиска и мультимодального подхода [4, 14].

Для следующего этапа целесообразно установить временное окно ±6–12 часов между газометрией, рентгенографией и LUS; регистрировать

FiO_2, режим респираторной поддержки и положение пациента; применять 12-зональный LUS-score; отдельно кодировать B-линии, консолидации, воздушную бронхограмму и объём выпота; фиксировать показания к КТ; проводить двойной независимый пересмотр с расчётом межэкспертной согласованности. Это позволит перейти от анализа заключений к проверке диагностической и прогностической ценности методов.

Заключение и выводы.

1. В полной когорте из 48 пациентов рентгенография была доступна у 47 (97,9%), КТ – у 19 (39,6%), УЗИ – у 48 (100%); медиана PaO_2 составила 43,0 [38,0; 48,0] мм рт. ст., а PaO_2 <60 мм рт. ст. отмечена у 95,8%.

2. Основным рентгенологическим признаком были паренхиматозные инфильтраты/пневмония – 37/47 (78,7%; 95% ДИ 65,1–88,0), при этом у 8/47 (17,0%) патологические изменения в заключении отсутствовали.

3. В КТ-подгруппе плевральный выпот выявлен у 14/19 (73,7%), двусторонняя пневмония и внутригрудная лимфаденопатия – по 10/19 (52,6%), интерстициальное поражение/отёк – у 9/19 (47,4%). В УЗИ-заключениях плевральный выпот указан у 21/48 (43,8%), двусторонний процесс – у 40/48 (83,3%).

4. Наибольшее расхождение касалось плеврального выпота: рентгенография давала меньше положительных заключений, чем УЗИ (19 против 4 дискордантных пар; p=0,0026) и КТ (13 против 0; p<0,001). КТ и УЗИ по направлению расхождения не различались (5 против 3; p=0,727).

5. Визуализационные фенотипы не были независимо связаны с PaO_2 или воспалительными маркерами после поправки. Для КТ-интерстициального паттерна отмечено лишь направление к более высокому СРБ – 215,3 против 80,9 мг/л (p=0,055; q=0,112).

6. Рентгенография, КТ и УЗИ в данной популяции являются взаимодополняющими, но невзаимозаменяемыми. Для оценки прогноза необходимы синхронизированные исследования, стандартизованный LUS-score, FiO_2, исходы и независимый пересмотр изображений.

Исследование продолжается: расширяется когорта, унифицируется протокол визуализации и начинается проспективная регистрация респираторной поддержки, 28- и 90-дневных исходов, инфекционной этиологии и динамики LUS.

Таблица 1.

Основная характеристика пациентов (N=48)

Показатель	Результат
Возраст, годы	40,5±17,7
Женщины / мужчины	28 (58,3%) / 20 (41,7%)
ОМЛ / ОЛЛ / ОПЛ / острый лейкоз без уточнения	30 (62,5%) / 15 (31,3%) / 1 (2,1%) / 2 (4,2%)
Гемоглобин, г/л	79,0 [73,8; 85,5]
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	38,5 [13,5; 140,2]

Показатель	Результат
С-реактивный белок, мг/л	88,3 [64,2; 251,2]
Прокальцитонин, нг/мл	0,23 [0,10; 2,41]
PaO_2, мм рт. ст.	43,0 [38,0; 48,0]
Лактат, ммоль/л	1,20 [0,90; 2,40]



Рисунок 1. **Частота визуализационных признаков по данным текстов заключений. Горизонтальные линии – 95% ДИ Уилсона. Знаменатели различаются: рентгенография N=47, КТ N=19, УЗИ N=48.**

Таблица 2.

Частота признаков в заключениях трёх методов

Метод	Признак	n/N	%	95% ДИ, %
Рентгенография	Паренхиматозные инфильтраты/пневмония	37/47	78,7	65,1–88,0
Рентгенография	Двустороннее поражение	21/47	44,7	31,4–58,8
Рентгенография	Лимфаденопатия корней/ средостения	6/47	12,8	6,0–25,2
Рентгенография	Застойные изменения	9/47	19,1	10,4–32,5
Рентгенография	Плевральный выпот/ гидроторакс	6/47	12,8	6,0–25,2
Рентгенография	Бронхит без явной инфильтрации	6/47	12,8	6,0–25,2

Метод	Признак	n/N	%	95% ДИ, %
Рентгенография	Без патологических изменений	8/47	17,0	8,9–30,1
Рентгенография	Пневмоторакс/подозрение	2/47	4,3	1,2–14,2
КТ	Плевральный выпот/ гидроторакс	14/19	73,7	51,2–88,2
КТ	Двусторонняя пневмония	10/19	52,6	31,7–72,7
КТ	Внутригрудная лимфаденопатия	10/19	52,6	31,7–72,7
КТ	Интерстициальное поражение/ отёк	9/19	47,4	27,3–68,3
КТ	Перикардиальный выпот	5/19	26,3	11,8–48,8
КТ	Застойные изменения	5/19	26,3	11,8–48,8
КТ	Указана протяжённость 25%	5/19	26,3	11,8–48,8
УЗИ	Пневмоплеврит	43/48	89,6	77,8–95,5
УЗИ	Двустороннее поражение	40/48	83,3	70,4–91,3
УЗИ	Средостенит	37/48	77,1	63,5–86,7
УЗИ	Плевральный выпот	21/48	43,8	30,7–57,7
УЗИ	Эмпиема/осумкованный компонент	11/48	22,9	13,3–36,5
УЗИ	Гидроперикард	7/48	14,6	7,2–27,2

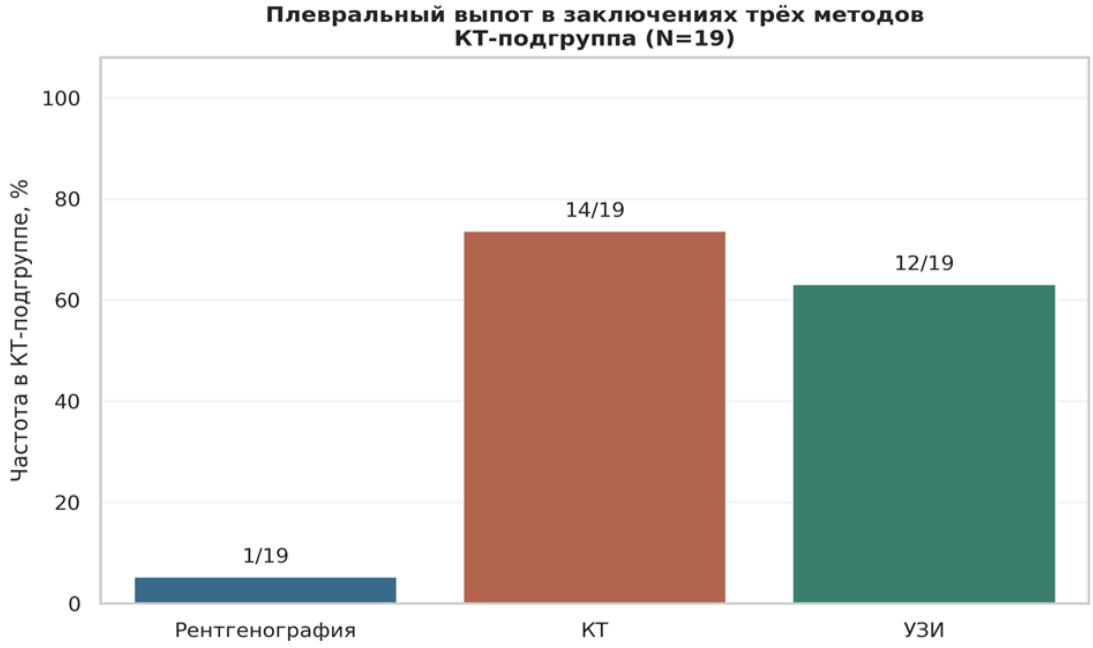


Рисунок 2. **Упоминание плеврального выпота в трёх методах у пациентов КТ-подгруппы (N=19). Различия отражают заключения, а не чувствительность методов.**

Таблица 3.

Парная согласованность визуализационных заключений

Сравнение	N	ба +	1+/2–	1–/2+	ба –	Совп., %	к	p Мак-Немара
Рентгенография vs УЗИ: плевральный выпот	47	2	4	19	22	51,1	-0,063	0,003
Рентгенография vs КТ: плевральный выпот	19	1	0	13	5	31,6	0,039	<0,001
УЗИ vs КТ: плевральный выпот	19	9	3	5	2	57,9	0,038	0,727
Рентгенография vs КТ: паренхиматозное поражение	19	11	5	3	0	57,9	-0,246	0,727

1 и 2 соответствуют порядку методов в первом столбце. p – точный двусторонний критерий Мак-Немара.

Таблица 4.

Ключевые исследовательские ассоциации

Фенотип	Показатель	Есть	Нет	p	q BH
Рентген: паренхиматозное поражение	PaO_2, мм рт. ст.	37; 43.0 [39.0; 48.0]	10; 41.5 [35.0; 46.2]	0,466	0,621
УЗИ: плевральный выпот	PaO_2, мм рт. ст.	21; 44.0 [41.0; 49.0]	27; 43.0 [36.0; 46.5]	0,270	0,540
УЗИ: плевральный выпот	Прокальцитонин, нг/мл	21; 1.73 [0.10; 12.40]	27; 0.18 [0.10; 0.61]	0,114	0,456
КТ: интерстициальное поражение/отёк	PaO_2, мм рт. ст.	9; 41.0 [33.0; 44.0]	10; 45.0 [40.2; 48.0]	0,326	0,326
КТ: интерстициальное поражение/отёк	СРБ, мг/л	9; 215.3 [89.8; 302.0]	10; 80.9 [64.1; 118.1]	0,055	0,112
КТ: интерстициальное поражение/отёк	Прокальцитонин, нг/мл	9; 6.59 [1.42; 25.00]	10; 0.12 [0.06; 2.47]	0,072	0,112
КТ: интерстициальное поражение/отёк	Лактат, ммоль/л	9; 2.60 [1.20; 3.50]	10; 1.05 [1.00; 1.95]	0,084	0,112

В графах «Есть» и «Нет» указаны n; Me [Q1; Q3]. q BH – p после поправки Бенджамини–Хохберга внутри соответствующего фенотипа.

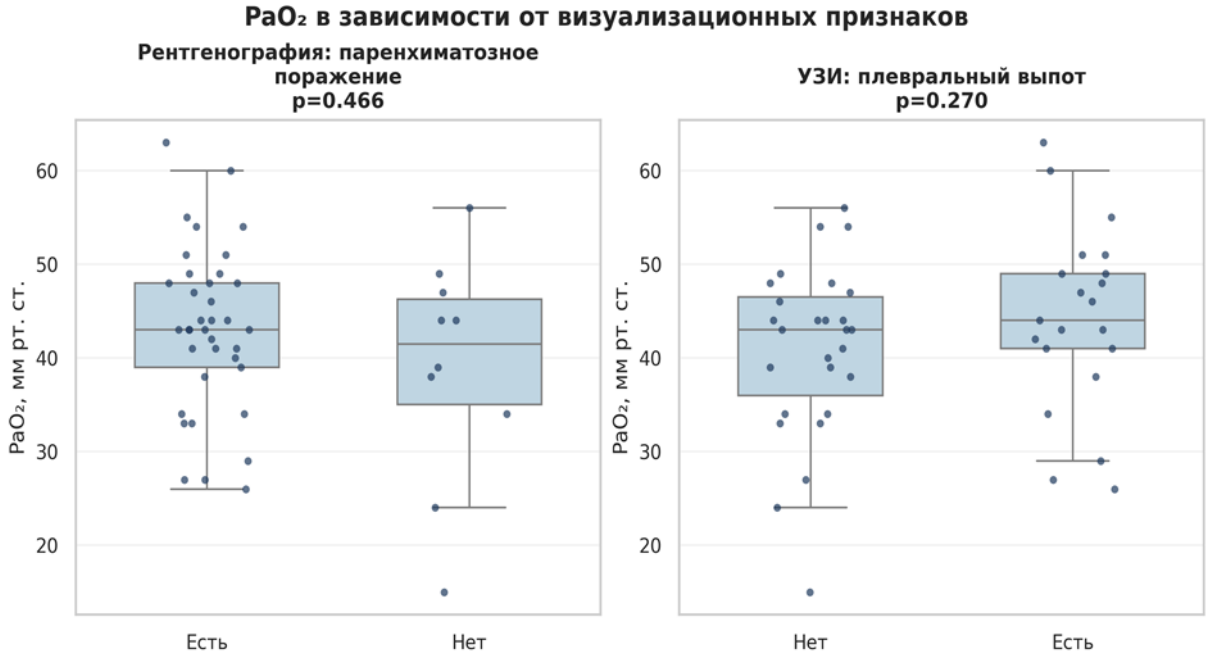


Рисунок 3. **PaO_2 в зависимости от паренхиматозного поражения на рентгенографии и плеврального выпота по УЗИ. Точки – отдельные пациенты; p – U-критерий Манна–Уитни без поправки.**

Список литературы

1. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(1):37–47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS.

2. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive Care Med. 2023;49:727–759. doi:10.1007/s00134-023-07050-7.

3. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(1):24–36. doi:10.1164/rccm.202311-2011ST.

4. Azoulay E, Maertens J, Lemiale V. How I manage acute respiratory failure in patients with hematological malignancies. Blood. 2024;143(11):971–982. doi:10.1182/blood.2023021414.

5. Bris PN, Pauly V, Orleans V, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies: a one-year retrospective nationwide cohort study. Ann Intensive Care. 2024;14:141. doi:10.1186/s13613-024-01373-4.

6. Schellongowski P, Darmon M, Eller P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with cancer: the YELENNA prospective multinational observational cohort study. Intensive Care Med. 2025;51:1809–1819. doi:10.1007/s00134-025-08113-7.

7. Smit MR, Hagens LA, Heijnen NFL, et al. Lung ultrasound prediction model for acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(12):1591–1601. doi:10.1164/rccm.202210-1882OC.

8. Boumans MMA, Aerts W, Pisani L, et al. Diagnostic accuracy of lung ultrasound in diagnosis of ARDS and identification of focal or non-focal ARDS subphenotypes: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2024;28:224. doi:10.1186/s13054-024-04985-1.

9. Costamagna A, Pivetta E, Goffi A, et al. Clinical performance of lung ultrasound in predicting ARDS morphology. Ann Intensive Care. 2021;11:51. doi:10.1186/s13613-021-00837-1.

10. Pierrakos C, Smit MR, Pisani L, et al. Lung ultrasound assessment of focal and non-focal lung morphology in patients with acute respiratory distress syndrome. Front Physiol. 2021;12:730857. doi:10.3389/fphys.2021.730857.

11. Wang D, Qi Y. Lung ultrasound score and in-hospital mortality of adults with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. BMC Pulm Med. 2024;24:62. doi:10.1186/s12890-023-02826-5.

12. Kaczka DW. Imaging the lung in ARDS: a primer. Respir Care. 2024;69(8):1011–1024. doi:10.4187/respcare.12061.

13. Battaglini D, Schultz MJ, Cortes Puentes GA, et al. Imaging and pulmonary function techniques in ARDS diagnosis and management: current insights and challenges. Crit Care. 2025;29:282. doi:10.1186/s13054-025-05520-6.

14. Cotorogea-Simion M, Pavel-Tanasa M, Constantinescu C, et al. What is different in acute hematologic malignancy-associated ARDS? An overview of the literature. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1215. doi:10.3390/medicina58091215.

РЕЗЮМЕ

ЎТКИР ЛЕЙКЕМИЯ ВА КЛИНИК ТАШХИС ҚЎЙИЛГАН ЎТКИР РЕСПИРАТОР ДИСТРЕСС СИНДРОМИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЎПКА ШИКАСТЛАНИШИНИНГ МУЛТИМОДАЛ ТАСВИРИ

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович, Жуламанова Доно Икрамовна, Мамадиев Шохрух Бахтиярович

Республика ихтисослаштирилган гематология идмий-амалий тиббиёт маркази
rigiatm@exat.uz

Калит сўзлар. *ОРДС; ўткир лейкемия; КТ; рентгенография; ўпка ултратовуш текшируви; плеврал ефизён; гипоксемия.*

Ушбу бир марказли тадқиқотга тўлиқ клиник маълумотларга эга бўлган 48 та ноёб бемор киритилган. 47 беморда кўкрак қафаси рентгенографияси, 19 беморда компютер томографияси ва 48 беморда кўкрак қафаси/плевра ултратовуш текшируви ўтказилди. Рентгенографияда паренхимал инфилтратлар ёки пневмония 47 беморнинг 37 тасида (78,7%) аниқланган. КТ 19 тадан 14 тасида плеврал ефизён (73,7%), 19 тадан 10 тасида икки томонлама пневмония (52,6%) ва 19 тадан 9 тасида интерстициал шикастланиш/шиш (47,4%) ни аниқлади. Ултратовуш текшируви натижалари 48 беморнинг 21 тасида плеврал ефизён мавжудлигини кўрсатди (43,8%). Ефизён аниқланганда, рентгенография ултратовуш текширувига қараганда камроқ ижобий натижалар берди (p=0.0026 мснемар шкаласи бўйича) ва компютер томографияси (p<0.001), каппа қийматлари нолга яқин еди. Тасвирлаш натижасида олинган фенотипларнинг ҳеч бири тадқиқот частотаси тузатилгандан сўнг pao_2 ёки яллиғланиш белгилари билан статистик жиҳатдан тасдиқланган алоқани аниқламади.

SUMMARY

MULTIMODAL IMAGING OF LUNG INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIAS AND CLINICALLY DIAGNOSED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Kayumov Abduraxman Abdumavlyanovich, Julamanova Dono Ikramovna, Mamadiev Shoxrux Baxtiyarovich

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology
rigiatm@exat.uz

Key words. *ARDS; acute leukemia; CT scan; radiography; lung ultrasound; pleural effusion; hypoxemia.*

This single-center observational study included 48 unique patients with complete core clinical data. Chest radiography was available in 47, CT in 19, and thoracic/pleural ultrasound in 48 patients. Parenchymal infiltrates or pneumonia were reported on radiography in 37/47 (78.7%). CT identified pleural effusion in 14/19 (73.7%), bilateral pneumonia in 10/19 (52.6%), and interstitial injury/edema in 9/19 (47.4%). Ultrasound reports mentioned pleural effusion in 21/48 (43.8%). For effusion, radiography yielded fewer positive reports than ultrasound (McNemar p=0.0026) and CT (p<0.001), with near-zero kappa values. No imaging phenotype showed a statistically confirmed association with PaO_2 or inflammatory markers after multiplicity adjustment. The modalities should be viewed as complementary. Prospective time-aligned imaging with standardized lung ultrasound scoring is required.

УДК: 616.155.392-085.277.3+615.37

CD123-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Каюмов Абдурахман Абдумавланович – ОРСИД 0009-0001-8058-2738
Абдурахманова Нилуфар Рустамовна – ОРСИД https://orcid.org/0009-0005-2817-4592
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии
nilufarabdu3@mail.ru

Ключевые слова: *острый миелоидный лейкоз; CD123; IL3RA; таргетная терапия; антитело-конъюгат; биспецифические антитела; CAR-T; резистентность.*

Цель. Систематизировать современные клинические данные по CD123-направленным антителам, токсин-содержащим конструкциям, конъюгатам, T-cell engagers и CAR-T при ОМЛ; определить механизмы резистентности и предложить стандартизированный алгоритм отбора пациентов.

Материал и методы. Выполнен целевой нарративный обзор публикаций PubMed/PMC, рекомендаций ELN, материалов FDA и первичных клинических исследований преимущественно за 2019–2026 гг. Поиск завершен 13 августа 2026 г. Приоритет отдавали исследованиям I–III фаз с численно представленными ответами и безопасности; более ранние работы включали для описания биологии и стандартизации CD123. Метаанализ не проводился из-за различий популяций, линий терапии и конечных точек.

Результаты. В исследованиях ранних фаз общий ответ составил 21% (6/29) для pivekimab sunirine, 30% (9/30) для flotetuzumab у пациентов с первичной рефрактерностью/ранним рецидивом, 9,0% для vibecotamab и 25% (3/12) для аутологичных CD123 CAR-T. В комбинации tagraxofusp с азацитидином и венетоклаксом ответ зарегистрирован у 69% (18/26) пациентов с ОМЛ. Однако рандомизированное исследование talacotuzumab + decitabine не улучшило частоту полной ремиссии (15% против 11%; p=0,44) или общую выживаемость (5,36 против 7,26 месяца; p=0,78). Основные ограничения – гетерогенность экспрессии CD123, антигенный дрейф, истощение Т-клеток, цитокин-опосредованная резистентность и on-target/off-tumor миелотоксичность.

Заключение. CD123 остается перспективной, но не самодостаточной мишенью при ОМЛ. Наиболее обоснованная стратегия – количественная стандартизация экспрессии, сочетание CD123 с молекулярной стратифика-

цией и изучение комбинированных/двухмишенных платформ в клинических исследованиях. Вне исследования CD123-позитивность не является основанием для назначения экспериментальной терапии при ОМЛ.

ВВЕДЕНИЕ. ОМЛ характеризуется генетической, фенотипической и клинической неоднородностью. Даже при использовании молекулярной стратификации ELN, интенсивной или низкоинтенсивной терапии часть пациентов не достигает ремиссии либо быстро рецидивирует [1]. Поэтому лекарственные мишени, присутствующие на основной массе бластов и на клетках, способных поддерживать заболевание, имеют особую ценность.

CD123 – альфа-цепь рецептора интерлейкина-3, кодируемая геном IL3RA. После связывания IL-3 рецепторный комплекс CD123/CD131 активирует JAK2/STAT5, PI3K/AKT и MAPK-сигналинг, способствуя пролиферации и выживанию миелоидных клеток [2, 3]. Повышенная экспрессия IL3RA при ОМЛ связывалась с большей клеточностью, пролиферацией бластов и неблагоприятным прогнозом; CD34+CD38low/−CD123+ фракция рассматривается как один из фенотипов лейкозных стволовых клеток [4, 5].

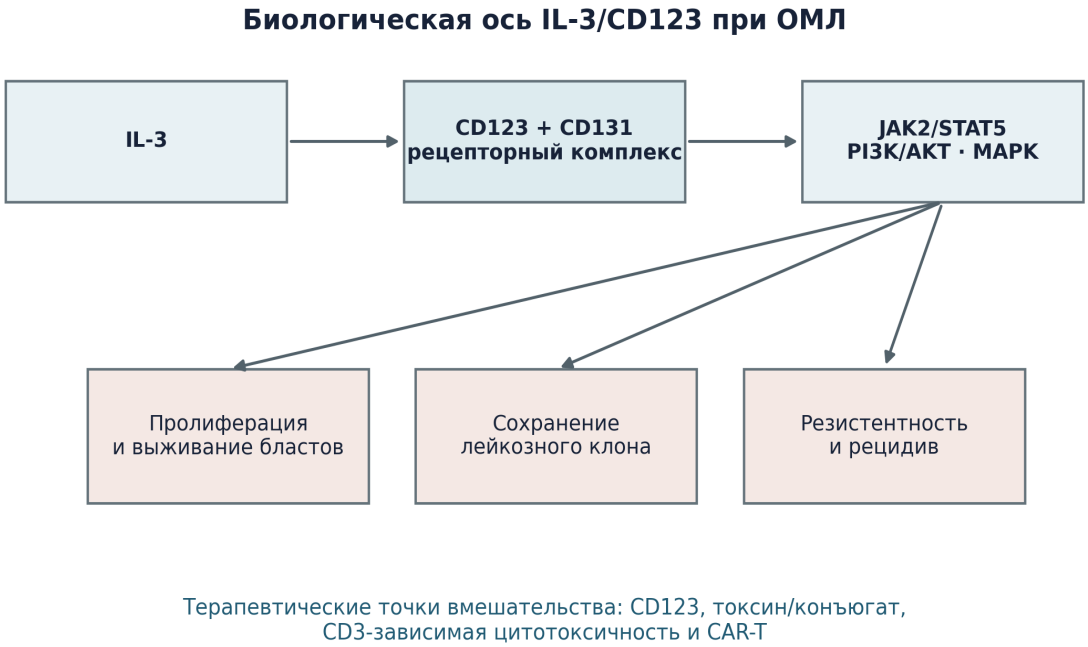


Рисунок 1. **Биология оси IL-3/CD123 и основные точки терапевтического вмешательства.**

Привлекательность CD123 определяется тремя предпосылками: частым присутствием на бластах, относительным обогащением на популяциях с признаками стволовости и возможностью использовать несколько механизмов уничтожения клетки. Вместе с тем CD123 обнаруживается и на нормальных миелоидных предшественниках, плазмоцитоидных дендритных клетках и других клетках иммунной системы. Следовательно, терапевтическое окно зависит не только от факта позитивности, но и от плотности антигена, распределения внутри клона и платформы препарата.

Частота CD123-позитивности существенно зависит от порога. В иссле-

довании Ehninger и соавт. CD123 определялся у 232 из 298 пациентов с ОМЛ (77,9%) [6]. В стандартизированной серии Bras и соавт. из 846 острых лейкозов, включавшей 455 ОМЛ, приблизительно у 55% случаев не менее 80% лейкозных клеток были CD123-положительными [7]. Эти оценки не противоречат друг другу: они отвечают на разные вопросы – наличие антигена и его широкое распределение по бластной популяции.

Таблица 1.

Уровни описания CD123 в клиническом исследовании

Показатель	Что отражает	Минимум для протокола	Основной риск
% CD123+ бластов	Распространенность антигена в опухолевой популяции	Порог позитивности, гейтинг, материал	Разные пороги дают несопоставимые частоты
MFI / nMFI	Плотность антигена на клетке	Клон, флуорохром, прибор, нормализатор	Межлабораторный дрейф интенсивности
CD34+CD38low/–CD123+	Фракция с фенотипом LSC	Отдельный гейтинг и знаменатель	Не тождественна общей CD123-позитивности
Гетерогенность	Сосуществование CD123high/low/negative субклонов	Распределение, а не только среднее	Антиген-негативный рецидив
Динамика	Изменение после терапии	Серийные точки: диагноз, ответ, рецидив	Исходное значение не описывает поздний клон

MFI – средняя/медианная интенсивность флуоресценции; nMFI – нормализованная MFI; LSC – лейкозные стволовые клетки.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПЛАТФОРМЫ



Рисунок 2. **Платформы CD123-направленной терапии, изучавшиеся при ОМЛ.**

Моноклональные антитела: доказательство того, что мишени недостаточно

Talacotuzumab усиливает антителозависимую клеточную цитотоксичность против CD123-положительных клеток. В рандомизированной части исследования II/III фазы у пожилых пациентов, не подходивших для интенсивной химиотерапии, полная ремиссия была достигнута у 12/80 (15%) при talacotuzumab + decitabine и у 9/82 (11%) при decitabine; ОШ=1,4 (95% ДИ 0,6–3,6; p=0,44). Медиана общей выживаемости составила 5,36 и 7,26 месяца соответственно (ОР=1,04; 95% ДИ 0,79–1,37; p=0,78), что привело к досрочному прекращению программы [8]. Это наиболее важный отрицательный контроль концепции: наличие CD123 не гарантирует клиническую эффективность конкретного механизма.

Токсин-содержащие конструкции и конъюгаты

Tagraxofusp представляет собой IL-3, соединенный с усеченным дифтерийным токсином. Препарат одобрен для BPDCN, но не для ОМЛ [9]. В исследовании Ib фазы tagraxofusp комбинировали с azacitidine, а затем с azacitidine и venetoclax. В расширенной когорте ОМЛ тройная комбинация дала ответ у 18/26 пациентов (69%), включая CR 39% и CRi 19% [10, 21]. Результат перспективен, но без рандомизированного контроля нельзя отделить вклад tagraxofusp от высокой активности AZA/VEN и особенностей отбора.

Pivekimab sunirine – CD123-направленный конъюгат антитела с алкилирующей нагрузкой. В исследовании I/II фазы при рекомендуемой дозе 0,045 мг/кг каждые три недели у 29 пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ общий ответ составил 21% (6/29; 95% ДИ 8–40), а композитная полная ремиссия – 17% (5/29; 95% ДИ 6–36) [11]. В мае 2026 г. FDA одобрило pivekimab для взрослых с BPDCN, но это показание нельзя переносить на ОМЛ [12].

CD3 × CD123 T-cell engagers

Flotetuzumab – DART-молекула, сближающая CD3-положительные Т-клетки и CD123-положительные бласты. В исследовании 88 взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ наиболее информативной была подгруппа 30 пациентов с первичной индукционной неудачей или ранним рецидивом на рекомендуемой дозе: CR/CRh 26,7%, общий ответ 30,0%. У ответивших медиана общей выживаемости составила 10,2 месяца. Десятигенная иммунная сигнатура предсказывала ответ с AUC 0,904 против 0,672 для классификации ELN, что подчеркивает значение микроокружения, а не только плотности CD123 [13].

Vibecotamab также связывает CD3 и CD123. В исследовании I фазы среди 111 оценимых пациентов с ОМЛ общий ответ составил 9,0% (10 ответов); синдром высвобождения цитокинов отмечался у 59,2% включенных пациентов, преимущественно не выше 2 степени. Оптимизированная ступенчатая схема достигала поддерживающей дозы 1,7 мкг/кг еженедельно [14]. Для APVO436/mipletamig ранние исследования показали управляемость ступенчатого дозирования, но окончательное место препарата требует сравнительных данных [15].

CD123 CAR-T

Аутологичные CD123 CAR-T обеспечивают независимую от HLA цитотоксичность, но сталкиваются с антиген-

ной гетерогенностью и миелоидной токсичностью. В пилотном исследовании 12 взрослых с рецидивирующим/рефрактерным ОМЛ клинический ответ получен у 3/12 (25%; 90% ДИ 7–53), а синдром высвобождения цитокинов – у 10/12 (83,3%; 90% ДИ 50–97). Успешность производства составила 90,4%. Трансляционный анализ показал, что цитокины микроокружения поддерживали выживание ОМЛ через киназный сигналинг и способствовали истощению CAR-T [16, 22].

Таблица 2.

Ключевые клинические исследования CD123-направленных подходов при ОМЛ

Платформа / исследование	Популяция	n для ключевой оценки	Эффективность	Интерпретация
Talacotuzumab + decitabine, II/III [8]	Впервые диагностированный ОМЛ, неинтенсивная терапия	80 против 82	CR 15% против 11%; OS 5,36 против 7,26 мес.; p=0,78	Рандомизированного преимущества нет
Tagraxofusp + AZA + VEN, Ib [10]	ОМЛ, расширенная когорта	26	ORR 69% (18/26); CR 39%; CRi 19%	Сильный сигнал комбинации; нет контрольной группы
Pivekimab sunirine, I/II [11]	R/R ОМЛ, RP2D	29	ORR 21% (6/29); cCR 17% (5/29)	Активность умеренная; ранняя фаза
Flotetuzumab, I/II [13]	PIF/ранний рецидив, RP2D	30	ORR 30%; CR/CRh 26,7%; OS ответивших 10,2 мес.	Возможна роль иммунного микроокружения
Vibecotamab, I [14]	R/R ОМЛ	111	ORR 9,0% (10/111); CRS 59,2%	Ограниченная активность; оптимизация дозы
CD123 CAR-T, пилот [16]	R/R ОМЛ	12	Ответ 25% (3/12); CRS 83,3%	Доказана осуществимость; высокая неопределенность

AZA – azacitidine; VEN – venetoclax; R/R – рецидивирующий/рефрактерный; PIF – первичная индукционная неудача; RP2D – рекомендуемая доза II фазы; cCR – композитная полная ремиссия; CRS – синдром высвобождения цитокинов. Прямое межисследовательское сравнение некорректно.

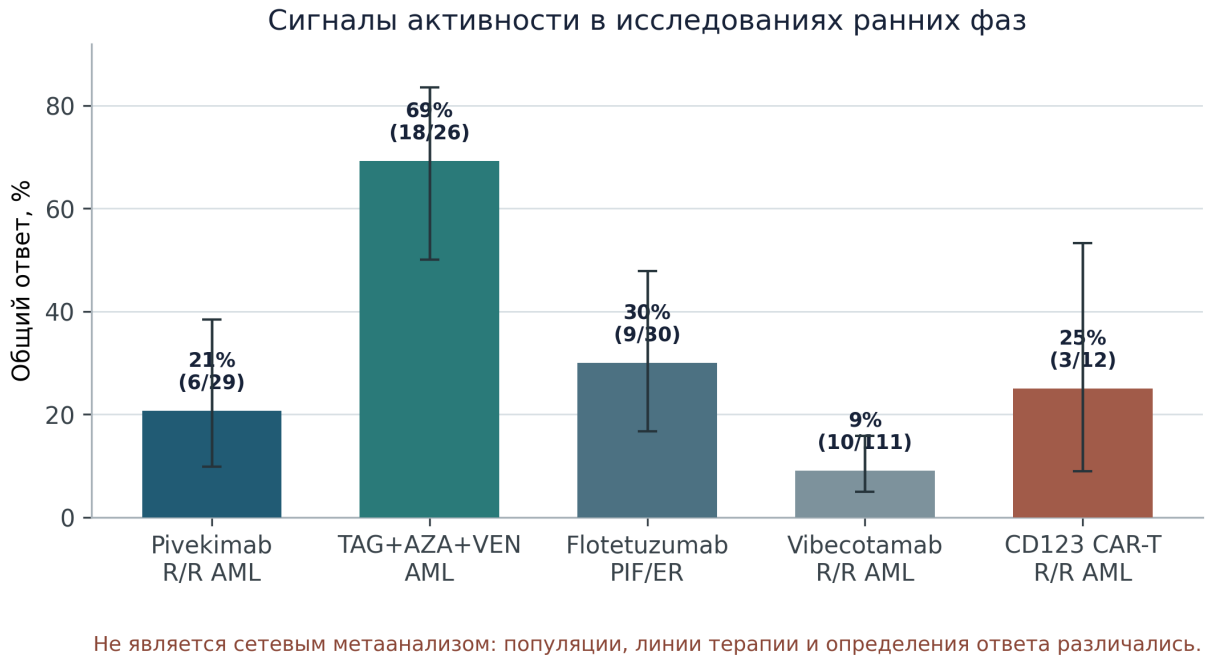


Рисунок 3. **Наблюдаемая частота общего/клинического ответа в отдельных исследованиях ранних фаз (расчетные 95% ДИ Вилсона).**

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ

Резистентность к CD123-направленной терапии формируется на трех уровнях. На уровне мишени это низкая плотность, мозаичная экспрессия и селекция CD-123low/negative субклонов. На клеточном уровне – активация альтернативных путей выживания, снижение чувствительности к доставленной токсической нагрузке и восстановление лейкозной популяции из антиген-негативных предшественников. На иммунном уровне – функциональное истощение Т-клеток, супрессивное микроокружение и цитокины, одновременно поддерживающие бласты и ограничивающие клеточную терапию [16–18].

Таблица 3.

Резистентность, клинический риск и возможная стратегия преодоления

Механизм	Как проявляется	Что измерять	Исследовательская стратегия
Гетерогенность/ утрата CD123	Слабый ответ или антиген-негативный рецидив	%+, MFI, субклоны серийно	Двойные мишени; повторное фенотипирование
Цитокин-опосредованное выживание	Персистенция бластов несмотря на CAR-T	Цитокины, фосфо-сигналинг	Комбинации с ингибиторами сигнальных путей
Истощение Т-клеток	Кратковременная экспансия/ персистенция	Фенотип Т-клеток, экспансия CAR	Оптимизация конструкции, контроль нагрузки

Механизм	Как проявляется	Что измерять	Исследовательская стратегия
Недостаточная доставка токсина	Первичная/ приобретенная резистентность	Плотность мишени, фармакодинамика	Рациональные комбинации, эпигенетическая модуляция
On-target/off-tumor эффект	Цитопении, повреждение нормального гемопоэза	Нейтрофилы, тромбоциты, восстановление	Управляемые CAR, bridge-to-transplant, лимит дозы
CRS/ инфузионная реакция	Лихорадка, гипотензия, органная токсичность	Степень CRS, ферритин, CRP	Step-up dosing, tocilizumab, временная пауза

АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Предлагаемый алгоритм предназначен для исследовательского протокола, а не для самостоятельного назначения препарата. Сначала подтверждают ОМЛ без ОПЛ и выполняют стандартную цитогенетическую/молекулярную стратификацию. Затем CD123 измеряют количественно на диагностических бластах, отдельно описывая широкую экспрессию и LSC-подобную фракцию. Решение об исследовании должно учитывать линию терапии, возможность аллогенной трансплантации, сопутствующую патологию и специфические риски платформы.

Алгоритм оценки кандидата для CD123-направленной стратегии при ОМЛ

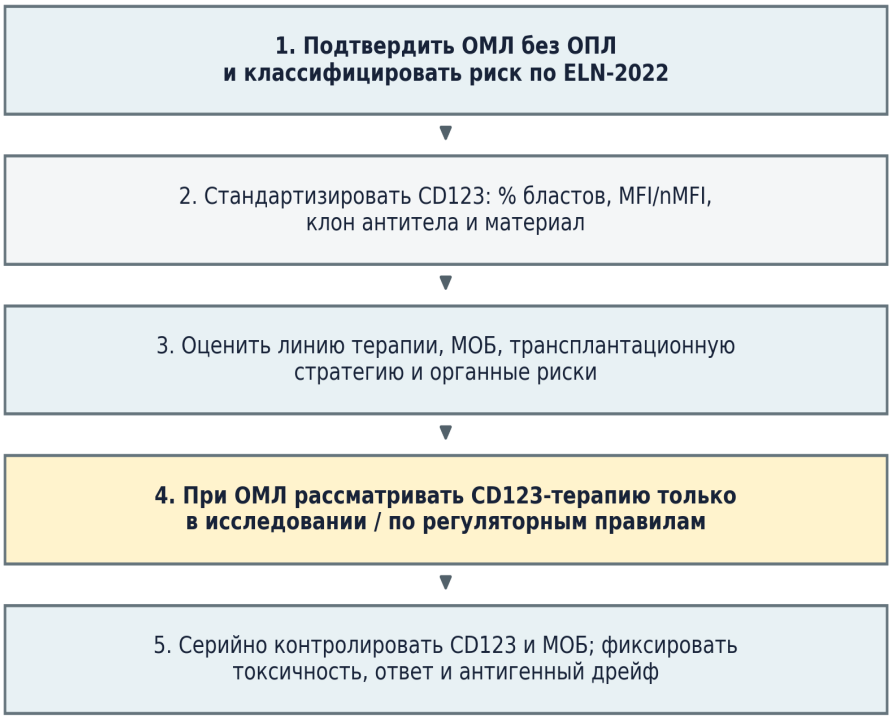


Рисунок 4. **Практический алгоритм включения пациента с ОМЛ в исследование CD123-направленной терапии.**

Не использовать единственный универсальный порог CD123 до межлабораторной валидации; заранее фиксировать cut-off конкретного протокола.

• Сохранять исходные FCS-файлы и контролировать прибор стандартизированными частицами, чтобы рассчитывать сопоставимую интенсивность.

• Повторять CD123 перед каждой CD123-направленной линией и при рецидиве, поскольку исходный фенотип может измениться.

• Планировать мониторинг МОБ независимым от CD123 способом, чтобы не пропустить антиген-негативную эволюцию.

• Для биспецифических молекул и CAR-T заранее описывать профилактику/ведение CRS; для токсин-содержащих препаратов – органные риски и капиллярную утечку/гепатотоксичность согласно платформе.

Таблица 4.

Минимальный набор данных для проспективного CD123-регистра ОМЛ

Блок	Обязательные переменные	Временная точка	Аналитическая цель
Диагноз	WHO/ICC, исключение ОПЛ, первичный/вторичный ОМЛ	До лечения	Однородная исследуемая популяция
Риск	ELN-2022, кариотип, NPM1, FLT3, TP53 и доступная панель	До лечения	Поправка на главные факторы прогноза
CD123	%+, MFI/nMFI, клон, гейтинг, CD34/CD38-подфракция	Диагноз; после терапии; рецидив	Порог, динамика, антигенный дрейф
Лечение	Режим, дозы, курсы, венетоклакс, ТГСК	Каждая линия	Разделение эффекта маркера и терапии
Исход	CR/CRi/CRh, МОБ, первичная резистентность, EFS, OS	ELN-точки и продольно	Прогностическая и предиктивная ценность
Безопасность	Цитопении, инфекции, CRS, органная токсичность	Каждый цикл	Профиль риска конкретной платформы

Первичная исследовательская гипотеза может формулироваться как связь количественной плотности CD123 с частотой ремиссии и МОБ после стандартной первой линии с поправкой на ELN-2022 и терапию. Для выживаемости следует использовать модель Кокса, проверку пропорциональности рисков и заранее ограниченное число ковариат. Предиктивный эффект требует взаимодействия CD123 × вид терапии; без пациентов, получавших разные стратегии, CD123 можно оценить лишь как прогностический, но не как предиктивный маркер.

ОБСУЖДЕНИЕ. Современные данные подтверждают, что CD123 является фармакологически достижимой мишенью, но клиническая эффективность зависит от механизма воздей-

ствия. Отрицательное рандомизированное исследование talacotuzumab показывает ограниченность простой логики «антиген присутствует – антитело будет эффективно». Более высокие ответы наблюдались у конструкций, доставляющих токсин, рекрутирующих Т-клетки или комбинирующихся с активной backbone-терапией, однако почти все оценки получены в небольших, отобранных и неконтролируемых когортах.

Наиболее зрелым принципом является не выбор одного CD123-препарата, а построение биомаркерной стратегии. Она объединяет количественное определение антигена, характеристику иммунного микроокружения, молекулярный риск и динамику МОБ. AUC 0,904 для иммунной сигнатуры в исследовании flotetuzumab по сравнению с 0,672 для ELN иллюстрирует, что чувствительность к иммунному лечению может определяться контекстом опухоль–иммунитет [13]. Этот результат требует независимой валидации и не должен интерпретироваться как готовый клинический тест.

Для Республики Узбекистан первоочередной задачей является воспроизводимая проточная цитометрия. Национальная литература уже рассматривает CD123 среди перспективных молекулярно-иммунофенотипических биомаркеров ОМЛ [19], а локальное исследование острых лейкозов сообщило CD123-позитивность у 79,3% смешанной когорты и у 84,8% пациентов с ОМЛ [20]. Эти данные важны для оценки распространенности мишени, но не являются доказательством эффективности CD123-терапии и не заменяют международные испытания.

Регуляторный пример BPDCN демонстрирует, что успешность мишени в одной нозологии не переносится автоматически на другую. Tagraxofusp был одобрен FDA для BPDCN в 2018 г., а pivekimab – в 2026 г. [9, 12]. Для ОМЛ по состоянию на дату поиска корректная формулировка – исследовательские CD123-направленные подходы. Это различие принципиально для научной добросовестности и формулировки практических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. CD123 часто экспрессируется при ОМЛ, но частота зависит от порога: 77,9% при бинарной оценке в одной крупной серии и около 55% при требовании ≥80% положительных лейкозных клеток в другой.

Ранние клинические сигналы активности варьируют от 9,0% для vibecotamab до 69% для комбинации tagraxofusp + AZA + VEN; прямое ранжирование этих процентов методологически неверно.

Рандомизированное исследование talacotuzumab не показало улучшения CR или OS, подтверждая, что экспрессия мишени сама по себе недостаточна.

Главные механизмы неудачи – низкая/гетерогенная экспрессия, антигенный дрейф, альтернативные пути выживания, истощение Т-клеток и on-target/off-tumor токсичность.

Для ОМЛ CD123-направленные препараты остаются исследовательскими; одобрения tagraxofusp и pivekimab относятся к BPDCN.

Для диссертационной когорты n=105 приоритетны последовательное включение ОМЛ без ОПЛ, количественная оценка CD123, ELN-2022, серийный контроль и заранее зарегистрированный статистический план.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–1377. doi:10.1182/blood.2022016867. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867

2. Podolska M.J., Mahajan A., Hahn J. IL-3: key orchestrator of inflammation. Front Immunol. 2024;15:1411047. doi:10.3389/fimmu.2024.1411047. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1411047

3. Pelosi E., Castelli G., Testa U. Targeting LSCs through membrane antigens selectively or preferentially expressed on these cells. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2718. doi:10.3390/ijms24032718. https://doi.org/10.3390/ijms24032718

4. Testa U., Riccioni R., Militi S., et al. Elevated expression of IL-3Rα in acute myelogenous leukemia is associated with enhanced blast proliferation, increased cellularity, and poor prognosis. Blood. 2002;100(8):2980–2988. doi:10.1182/blood-2002-03-0852. https://doi.org/10.1182/blood-2002-03-0852

5. Vergez F., Green A.S., Tamburini J., et al. High levels of CD34+CD38low/–CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a GOELAMS study. Haematologica. 2011;96(12):1792–1798. doi:10.3324/haematol.2011.047894. https://doi.org/10.3324/haematol.2011.047894

6. Ehninger A., Kramer M., Röllig C., et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2014;4:e218. doi:10.1038/bcj.2014.39. https://doi.org/10.1038/bcj.2014.39

7. Bras A.E., de Haas V., van Stigt A., et al. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. Cytometry B Clin Cytom. 2019;96(2):134–142. doi:10.1002/cyto.b.21745. https://doi.org/10.1002/cyto.b.21745

8. Montesinos P., Roboz G.J., Bulabois C.E., et al. Safety and efficacy of talacotuzumab plus decitabine or decitabine alone in patients with AML not eligible for chemotherapy: a randomized phase 2/3 study. Leukemia. 2021;35(1):62–74. doi:10.1038/s41375-020-0773-5. https://doi.org/10.1038/s41375-020-0773-5

9. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 21 Dec 2018. https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-tagraxofusp-erzs-blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm

10. Lane A.A., Sweet K.L., Wang E.S., et al. Phase 1b trial of tagraxofusp in combination with azacitidine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2024;8(3):591–602. doi:10.1182/bloodadvances.2023011721. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011721

11. Daver N.G., Montesinos P., DeAngelo D.J., et al. Pivekimab sunirine (IMGN632), a novel CD123-targeting antibody-drug conjugate, in relapsed or refractory AML: a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2024;25(3):388–399. doi:10.1016/S1470-2045(23)00674-5. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00674-5

12. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pivekimab sunirine-pvzy for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. 27 May 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-piv-

ekimab-sunirine-pvzy-blastic-plasmacytoid-dendritic-cell-neoplasm-ultra-rare

13. Uy G.L., Aldoss I., Foster M.C., et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. Blood. 2021;137(6):751–762. doi:10.1182/blood.2020007732. https://doi.org/10.1182/blood.2020007732

14. Ravandi F., Bashey A., Stock W., et al. Phase 1 study of vibecotamab identifies an optimized dose for treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2023;7(21):6492–6505. doi: 10.1182/bloodadvances. 2023010956. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010956

15. Uckun F.M., Lin T.L., Mims A.S., et al. A clinical phase 1B study of the CD3×CD123 bispecific antibody APVO436 in patients with relapsed/refractory AML or MDS. Cancers (Basel). 2021;13(16):4113. doi:10.3390/cancers13164113. https://doi.org/10.3390/cancers13164113

16. Bhagwat A.S., Dunbar C.E., et al. Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in acute myeloid leukemia. Nat Med. 2024;30:3697–3708. doi:10.1038/s41591-024-03271-5. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03271-5

17. El Achi H., Dupont E., Paul S., Khoury J.D. CD123 as a biomarker in hematolymphoid malignancies: principles of detection and targeted therapies. Cancers (Basel). 2020;12(11):3087. doi:10.3390/cancers12113087. https://doi.org/10.3390/cancers12113087

18. Testa U., Pelosi E., Castelli G. CD123 as a therapeutic target in the treatment of hematological malignancies. Cancers (Basel). 2019;11(9):1358. doi:10.3390/cancers11091358. https://doi.org/10.3390/cancers11091358

19. Бобоев К.Т., Эгамова С.К., Латипова Н.Р. Молекулярные биомаркеры при остром миелобластном лейкозе. Вестник врача. 2020; 3.1(96): 123–128. doi:10.71337/inlibrary.uz.doctors_herald.2048. https://doi.org/10.71337/inlibrary.uz.doctors_herald.2048

20. Абдурахманова Н.Р., Холиков Ф.Ж., Каюмов А.А. Прогностическое значение экспрессии CD123 (IL3RA) у пациентов с острыми лейкозами. Журнал теоретической и клинической медицины. 2026;(1):54–59. https://jtcm.uz/source/St-01-2026/25-st..pdf

21. Kayumov A. A, Zokirova M. B. Antioxidant defense gene polymorphisms as molecular genetic predictors of cardiotoxicity in patients with acute leukemia. Genetics and Molecular Research 25 (9s): 2026.

22. A.A., Kayumov, I.V., Berger, G.Z., Mahamadalieva et al. Cellular Therapy and Transplantation, 2024.

REZUME
CD123-GA YO‘NALTIRILGAN TERAPIYA O‘TKIR MIYELOID LEYKEMIYADA: KLINIK NATIJALAR, REZISTENTLIK MEXANIZMLARI VA BEMORLARNI TANLASH ALGORITMI

Kayumov Abdurahman Abdumavlanovich,
Abdurahmonova Nilufar Rustamovna

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy gematologiya tibbiyot markazi
nilufarabdu3@mail.ru

Kalit so‘zlar: *o‘tkir miyeloid leykemiya; CD123; IL3RA; maqsadli terapiya; antikor-konjugat; bispesifik antikorlar; CAR-T; rezistentlik.*

Maqsad. O‘tkir miyeloid leykemiyada (OML) CD123-ga yo‘naltirilgan antikorlar, toksin saqlovchi konstruksiyalar, konjugatlar, T-hujayra biriktiruvchilari (T-cell engagers) va CAR-T hujayralari bo‘yicha zamonaviy klinik ma’lumotlarni tizimlashtirish; rezistentlik mexanizmlarini aniqlash va bemorlarni tanlashning standartlashtirilgan algoritmini taklif qilish.

Material va usullar. Asosan 2019–2026 yillar oralig‘idagi PubMed/PMC nashrlari, ELN tavsiyalari, FDA materiallari va birlamchi klinik tadqiqotlarning maqsadli narrativ sharhi o‘tkazildi. Qidiruv 2026-yil 13-avgustda yakunlandi. I–III bosqich tadqiqotlariga, ayniqsa son ko‘rsatkichlari bilan ifodalangan javob va xavfsizlikka ega bo‘lgan ishlarga ustunlik berildi; CD123 biologiyasi va standartlashtirilishini tavsiflash uchun oldingi ishlar ham kiritildi. Populyatsiyalar, davolash liniyalari va yakuniy nuqtalardagi farqlar tufayli meta-tahlil o‘tkazilmadi.

Natijalar. Dastlabki bosqich tadqiqotlarida umumiy javob ko‘rsatkichi pivekimab sunirine uchun 21% (6/29), flotetuzumab uchun birlamchi refrakterlik/erta relapsli bemorlarda 30% (9/30), vibecotamab uchun 9,0% va autolog CD123 CAR-T uchun 25% (3/12) ni tashkil etdi. Tagraxofuspning azasitidin va venetoklaks bilan kombinatsiyasida OML bilan kasallangan 26 bemorning 69% (18/26) da javob qayd etildi. Biroq, talakotuzumab + detsitabinning randomizatsiyalangan tadqiqoti to‘liq remissiya chastotasini (15% ga qarshi 11%; p=0,44) yoki umumiy omon qolishni (5,36 ga qarshi 7,26 oy; p=0,78) yaxshilamadi. Asosiy cheklovlar – CD123 ekspressiyasining geterogenligi, antigen dreyfi, T-hujayralarning charchashi, sitokin-vositachiligidagi rezistentlik va on-target/off-tumor miyelotoksiklikdir.

Xulosa. CD123 OMLda istiqbolli, ammo o‘z-o‘zidan yetarli bo‘lmagan nishon bo‘lib qolmoqda. Eng asosli strategiya – ekspressiyani miqdoriy standartlashtirish, CD123ni molekulyar stratifikatsiya bilan birlashtirish va klinik tadqiqotlarda kombinatsiyalangan/ikki nishonli platformalarni o‘rganishdir. Tadqiqotdan tashqarida CD123-pozitivlik OMLda eksperimental terapiya tayinlash uchun asos bo‘la olmaydi.

SUMMARY
CD123-DIRECTED THERAPY IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: CLINICAL OUTCOMES, RESISTANCE MECHANISMS, AND PATIENT SELECTION ALGORITHM

Kayumov Abdurakhman Abdumavlanovich,
Abdurakhmanova Nilufar Rustamovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology
nilufarabdu3@mail.ru

Keywords: *acute myeloid leukemia; CD123; IL3RA; targeted therapy; antibody-drug conjugate; bispecific antibodies; CAR T cells; resistance.*

Objective. To systematize contemporary clinical data on CD123-directed antibodies, toxin-containing constructs, antibody-drug conjugates, T-cell engagers, and CAR T cells in acute myeloid leukemia (AML); to identify resistance mechanisms and propose a standardized patient selection algorithm.

Materials and Methods. A targeted narrative review of PubMed/PMC publications, ELN recommendations, FDA materials, and primary clinical trials, predominantly from 2019–2026, was performed. The search was completed on August 13, 2026. Priority was given to phase I–III studies with numerically reported response and safety outcomes; earlier works were included to describe CD123 biology and standardization. A meta-analysis was not conducted due to differences in populations, therapy lines, and endpoints.

Results. In early-phase trials, overall response rates were 21% (6/29) for pivekimab sunirine, 30% (9/30) for flotetuzumab in patients with primary induction failure/early relapse, 9.0% for vibecotamab, and 25% (3/12) for autologous CD123 CAR T cells. In combination, tagraxofusp with azacitidine and venetoclax produced responses in 69% (18/26) of AML patients. However, the randomized trial of talacotuzumab plus decitabine did not improve complete remission rates (15% vs 11%; p=0.44) or overall survival (5.36 vs 7.26 months; p=0.78). Major limitations include CD123 expression heterogeneity, antigenic drift, T-cell exhaustion, cytokine-mediated resistance, and on-target/off-tumor myelotoxicity.

Conclusion. CD123 remains a promising but not self-sufficient target in AML. The most justified strategy is quantitative standardization of expression, integration of CD123 with molecular stratification, and investigation of combination/dual-target platforms in clinical trials. Outside of a trial, CD123 positivity is not a basis for prescribing experimental therapy in AML.

UDK: 612.015.12

GAMMA NURLANISH SHAROITIDA SO‘LAK BEZLARI AMILOLITIK FAOLLIGIGA FLAVONOIDLARNING RADIOPROTEKTORLIK TA’SIRI

Mirzabekov Ismoiljon Adxamjon o‘g‘li – ОРСИД - 0009-0004-8530-785X

Andijon davlat universiteti
Ismoiljonmirzabekov@gmail.com

Kalit so‘zlar: *gamma nurlanish, so‘lak bezlari, amilolitik faollik, rutin, pulikarin, glabridin, radioprotektor.*

Tadqiqotda 4 va 6 Gr dozadagi gamma nurlanishning quloq oldi, jag‘ va til osti so‘lak bezlari amilolitik faolligi dinamikasiga ta’siri hamda ushbu jarayonda glabridin, pulikarin va rutin flavonoidlarining radioprotektorlik xususiyatlari o‘rganildi. Tajribalar oq kalamushlarda olib borilib, flavonoidlar nurlanishdan 5 kun avval va 5 kun keyin yuborildi. Natijalar shuni ko‘rsatdiki, nurlanish dozasi ortishi bilan ferment faolligining patolog supressiyasi chuqurlashadi. 4 Gr dozada pasayish fazasi 20-kunga, 6 Gr dozada esa 30-kunga to‘g‘ri keldi va ferment faolligi mos ravishda 45,0% va 79,1% gacha kamaydi. Jag‘ va til osti bezlari radiatsion stressga ko‘proq sezuvchan ekanligi aniqlandi. O‘rganilgan bioflavonoidlar barcha muddatlarda va dozalarda ustunlik ko‘rsatib, ferment tizimlarini va bezlar parenximasini destruksiyadan samarali himoya qildi. Samaradorlik bo‘yicha rutin > pulikarin > glabridin ketma ketligi shakllandi. Olingan natijalar bioflavonoidlani radiatsion kserostomiyani davolashda istiqbolli vosita sifatida baholashga asos bo‘ladi.

Ionlashtiruvchi nurlanishning tirik organizmlarga ta’siri zamonaviy radiobiologiya, tibbiyot va biokimyo sohalarining eng dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. Hozirda ionlantiruvchi alfa, beta va gamma nurlanishning to‘qima va hujayralarga ta’sir mexanizmlari molekulyar darajada keng o‘rganilmoqda. Ionlantiruvchi nurlanishdan zamonaviy diagnostika maqsadlarida va onkologik kasalliklarning rivojlanishini ingibirlovchi sifatida foydalanish jadal sur’atlar bilan ortib bormoqda. Ammo ionlantiruvchi nurlanishning fiziologik jarayonlarga salbiy ta’sir xususiyatlari jumladan hazm fiziologiyasida asosiy rol o‘ynovchi fermentativ jarayonlarga ta’sir mexanizmlarini o‘rganish dolzarb muammolardan sanaladi.

Nuralanish ta’sirida hujayralarda erkin radikallarning haddan tashqari ko‘p hosil bo‘lishi va oksidlanishli stress rivojlanishi oqibatida hazm tizimi va boshqa muhim fermentlar faolligi susayadi, oqsillar va hujayra membranalari destruksiyaga uchraydi. Organizmdagi ovqat hazm qilish tizimining dastlabki bo‘g‘ini hisoblangan so‘lak bezlari ionlashtiruvchi nurlanishga yuqori sezuvchan a’zolardan sodir bo‘ladi [Wei J., et al., 2019]. So‘lak bezlari va qon zardobidagi asosiy fermentlardan biri – alfa-amilaza (amilolitik faollik) bo‘lib, u uglevodlar parchalanishini va metabolizmni ta’minlaydi [Peyrot des Gachons C., 2016]. Yuqori dozali (4 va 6 Gr) gamma-nurlan-

ish so‘lak bezlarining atsinar hujayralarini shikastlab, fermentlar sintezi va sekresiyasini buzadi, bu esa o‘z navbatida qondagi amilolitik faollikning keskin o‘zgarishiga olib keladi [Cheng S.C.H., et al., 2011].

So‘nggi yillarda radiatsiyaviy shikastlanishlarni kamaytirish va hujayralarni himoya qilish maqsadida tabiiy antioksidantlar, xususan, o‘simliklardan ajratib olinadigan flavonoidlarni qo‘llashga qiziqish ortmoqda [Lemanowicz J., et al., 2025]. Flavonoidlar (masalan, kversetin, rutin va boshqalar) kuchli antioksidant xususiyatga ega bo‘lib, erkin radikallarni neytrallaydi, ular bilan bog‘lanish hosil qiladi, hujayra membranalarini barqarorlashtiradi va fermentativ tizimlarni, jumladan, amilolitik faollikni nurlanishning destruktiv ta’siridan himoya qiladi [Zahra M., et al., 2024]. Ko‘plab bioflavonoidlar turli nurlanish ta’sirida hazm tizimida bo‘ladigan buzilishlarni farmakologik korreksiyalashi o‘rganilgan bo‘lsada, ammo kalamush so‘lak bezlari gomogenatidagi amilolitik faolligiga 4 va 6-grey (gr) gamma nurlanishga glabridin, pulikarin va rutin bioflavonoidlarining ta’siri o‘rganilmagan.

Tadqiqotning maqsadi: Yuqori dozali (4 va 6 Gr) gamma-nurlanish sharoitida kalamush so‘lak bezlari gomogenatidagi amilolitik faollikning o‘zgarishlari hamda ushbu jarayonlarga flavonoidlarning radioprotektorlik ta’sirini baholashdan iborat.

Tadqiqot usullari va materiallari. Kalamushlarda surunkali tajriba o‘tkazildi. Tajribada 175-200 g og‘irlikdagi voyaga yetgan erkak, oq zotsiz kalamushlardan foydalanilgan. Kalamushlar kafedra vivariumida saqlangan va karbonsuv, oqsil aralash ozuqa bilan boqilgan. Kalamushlar qafasida doimo suv mavjud bo‘lgan. Tajriba uchun olingan kalamushlar V guruhga ajratilgan:

I guruh, (nazorat). Sog‘lom.	I guruh, (nazorat). Sog‘lom.
II guruh, (tajriba). 4 gr γ –nurlanish.	II guruh, (tajriba). 6 gr γ –nurlanish.
III guruh 4 gr γ –nurlanish+glabridin	III guruh 6 gr γ –nurlanish+glabridin
IV guruh 4 gr γ –nurlanish+pulikarin	IV guruh 6 gr γ –nurlanish+pulikarin
V guruh 4 gr γ –nurlanish+rutin	V guruh 6 gr γ –nurlanish+rutin

Nazorat uchun hech qanday ta’sir ko‘rsatilmagan. Tajribaning II, III, IV va V guruh kalamushlariga «Terabalt-80» apparati yordamida Co60 (-kvant berib nurlantirildi. Kalamushlarda so‘lak bezi shikastlanishi modelini yaratish uchun mahalliy (bosh-bo‘yin sohasiga) gamma nurlanish qo‘llaniladi. Nurlantirish yuzasi 20x20 sm, fokus masofasi 80 sm. Nurlantirish dozasi 0,86-0,85 Gr/min. Yutilgan doza miqdori 4 va 6 Gr. Tajriba kalamushlariga glabriddin (50 mg/kg), pulikarin (50 mg/kg) va rutin (50 mg/kg) flavonoidlari gamma nurlanishdan 5 kun oldin va keyin muntazam ravishda, oshqozon zondi orqali kuniga 1 marta yuborildi. 4 gr nurlangan kalamushlar 1, 3, 10, 20, 30 va 60 sutkadan so‘ng dekapitatsiya qilingan. 6 gr nurlangan kalamushlar esa 1, 3, 10, 20 va 30 sutkadan so‘ng dekapitatsiya qilingan. Undan quloq oldi, jag‘ osti va til osti so‘lak bezlari ajratib olingan. Bezlar og‘irligiga 1:10 nisbatida fiziologik eritma bilan aralashtirilgan va ulardan gomogenat tayyorlangan. Gomogenat filtrlangan va filtratda amilaza, lipaza fermentlari aktivligi va pepsinogen fermenti va umumiy oqsil miqdori aniqlangan. Amilolitik aktiv-

ligi Smit Roye usulining A.M. Ugolev modifikasiyasi bo‘yicha [Уголев А.М. 1969] va umumiy oqsil miqdori Louri usulida aniqlangan.

Bu usul kraxmal ferment ta’sirida gidrolizlanganligi natijasida ozayishi va yod kraxmal komponenti rangining kamayishiga asoslangan. Substrat sifatida 0,1% li kraxmal eritmasi (pH-7,2 fosfat buferida) olinadi. Amilolitik aktivlik bir minutda parchalangan milligrammdagi kraxmal hisobida ifodalanadi.

Aniqlash usuli. 1 ml suyultirilgan tekshiriluvchi material (so‘lak bezlari gomogenati) olinadi, unga 3 ml 0,1% kraxmal qo‘shiladi. Yaxshilab aralashtirilgandan so‘ng suv hammomiga 37^0S da 30 minutga qo‘yiladi. Tajribadan avval qator probirkalarga 0,5 ml 3% kaliy yodda tayyorlangan yod eritmasi 1:3 nisbatda suyultirilib, 5 ml suvga aralashtiriladi.

Inkubatsiyadan so‘ng 0,5 ml 1n HCl qo‘shilib fermentativ reaksiya to‘xtatiladi va inkubatsion aralashmadan 1 ml olib tayyorlab qo‘yilgan yod eritmasiga qo‘shiladi. Kraxmal yod bilan kompleks hosil qilib ko‘k rangga kiradi. Kontrolda yuqoridagi yod eritmasiga 1 ml bufer suyuqligi qo‘shiladi. So‘ngra bu eritmalar elektrofotokalorimetrda qizil filtrda suvga qarshi kalorimetriya qilinadi.

Inkubatsiyadan so‘ng

$$\text{Qolgan (x) kraxmal (mg.da)} = \frac{\text{Tajriba ekstinsiyasi} \cdot 3}{\text{Nazorat ekstinsiyasi}}$$

Demak, kraxmalning kamayishi milligrammda quyidagicha aniqlanadi:

3 mg – X mg = Y mg.

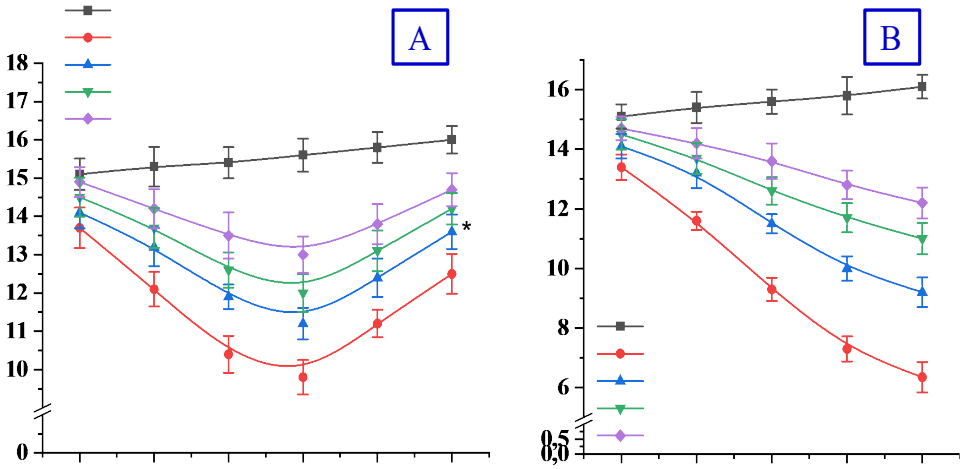
Shunday qilib, inkubatsiya vaqti davomida Y mg mikdorida kraxmal gidrolizlangan bo‘ladi.

Ammilaza fermentining 1 faollik birligi sifatida esa, inkubatsiya uchun belgilangan sharoitlarda 1 daqiqa ichida parchalangan kraxmal miqdori (mg/daq) qabul qilinadi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Olib borilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, kalamushlarga 4 Gr dozada gamma nurlanish berilishi quloq oldi so‘lak bezining tashqi sekretorlik faoliyatiga salbiy ta’sir ko‘rsatib, uning amilolitik faolligi dinamikasida chuqur patologik o‘zgarishlarni keltirib chiqardi. 4 Grey dozada nurlantirilgan kalamushlaridagi quloq oldi so‘lak bezlaridagi amilolitik faollikning o‘zgarishi tajribaning birinchi kunidayoq boshlandi, nazoratga nisbatan 9,3% ga kamayganligi aniqlandi (1-rasm, A). Keyingi kunlarda bu ko‘rsatkich tobora kamayib borib, xususan, jarayonning eng kritik davri tajribaning 20-kuniga to‘g‘ri keldi. Bu davrda ferment faolligi o‘zining eng past nuqtasiga 9,8 birl/g gacha tushib ketdi, bu esa sog‘lom nazorat guruhidagi mos ko‘rsatkichdan 37,2% ga kamdir ($p < 0,05$). Olingan bunday natijalar yonizatsiyalovchi nurlanish ta’sirida so‘lak bezi atsinar hujayralarida rivojlangan chuqur oksidlanish stressi, hujayra membranalarining destruksiyasi hamda amilaza fermenti biosintezining bloklanishi bilan izohlanadi. Tajribaning 60-kuniga kelib ferment faolligi biroz tiklanib nazoratga nisbatan 21,8% kamayganligi aniqlandi (1-rasm, A).

Gamma nurlanish berilishdan 5 kun avval va 5 kun keyin o‘rganilayotgan flavonoidlarning (glabridin, pulikarin, rutin) yuborilishi quloq oldi so‘lak bezi amilolitik faolligining pasayishini sezilarli darajada tormozladi va ularning radioprotektorlik xususiyati dinamikaga bog‘liq ravishda

namoyon bo‘ldi. Tadqiqotda qo‘llanilgan bioflavonoidlar ichida standart prototip sifatida olingn rutin eng yuqori himoya samaradorligini ko‘rsatdi. Rutin qo‘llanilgan guruhda barcha muddatlarda ferment faolligi yuqori darajada saqlanib qoldi. Samaradorlik darajasi bo‘yicha ikkinchi o‘rinni pulikarin flavonoidi egalladi. Pulikarin yuborilgan hayvonlarda 20-kundagi ferment faolligi 12,0 birl/g ni tashkil etdi (nurlanish guruhidan 22,4% yuqori) va 60-kunda 14,2 birl/g ko‘rsatkichga erishdi. O‘rganilgan moddalar orasida glabridin nisbatan sust himoya ta’siriga ega bo‘lib chiqdi. Nurlanishdan keyingi (20-kun) ushbu guruhdagi ferment faolligi 11,2 birl/g ni tashkil etdi (1-rasm, A). Bu ko‘rsatkich nurlanish guruhidan 14,3% ga yuqori bo‘lsa-da, nazorat va rutin guruhlaridan ancha past natijadir.



1-rasm. **4- gr (A) hamda 6-gr (B) gamma-nurlanish ta’sirida kalamush quloq oldi so‘lak bezida amilolitik faolligi o‘zgarishlariga glabridin, pulikarin va rutin flavonoidlarining ta’siri.** Ordinata o‘qida – fermentning faolligi (birl/g), abssissa o‘qida – tajriba kunlari. *(barcha holatlarda ishonchlilik ko‘rsatkichi,* $p<0,05$; $p<0,01$; Nurlantirish do‘zasi 4-grey; 6-grey. n=6).

Olib borilgan navbatdagi tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, kalamushlarga 6 Gr dozada gamma nurlanish berilishi quloq oldi so‘lak bezining amilolitik faolligida yanada chuqurroq va davomli patologik o‘zgarishlarni keltirib chiqardi. Nurlanish dozasining ortishi (4 Gr dan 6 Gr gacha) ferment tizimlarining zararlanish darajasini keskin kuchaytirdi.

Tajribaning 1-kunidayoq nurlantirilgan guruhda amilolitik faollik nazoratga (15,1 birl/g) nisbatan sustlashib, 13,4 birl/g ni tashkil etdi. Jarayonning dinamikasi shuni ko‘rsatadiki, 4 Gr dozadan farqli o‘laroq, 6 Gr gamma nurlanish ta’sirida ferment faolligining pasayishi 20-kunda to‘xtamasdan, 30-kungacha uzluksiz davom etdi. Tajribaning 30-kuniga kelib nurlangan guruhda amilolitik faollik o‘zining eng past nuqtasiga – 6,35 birl/g gacha tushib ketdi. Bu sog‘lom nazorat guruhidagi mos ko‘rsatkichdan 60,6% ga kamdir ($p < 0,01$) (1-rasm, B). Bunday keskin supressiya 6 Gr dozadagi nurlanish so‘lak bezining atsinar tuzilmalarida qaytmas destruktiv jarayonlarni, DNK reparatsiyasining buzilishini va ferment sekresiyasi apparatlarining chuqur blokda qolishini keltirib chiqarganidan dalolat beradi.

Gamma nurlanish berilishdan 5 kun avval va 5 kun keyin o‘rganilayotgan flavonoidlarning (glabridin, pulikarin, rutin)

yuborilishi hatto mana shunday kuchli (6 Gr) radiatsion stress sharoitida ham quloq oldi so‘lak bezi amilolitik faolligini sezilarli darajada himoya qildi va zararlanish darajasini kamaytirdi.

Tadqiqotda qo‘llanilgan bioflavonoidlar ichida rutin o‘zining mutlaq radioprotektorlik ustunligini yana bir bor isbotladi. Rutin qo‘llanilgan guruhda ferment faolligi barcha muddatlarda yuqori va barqaror darajada saqlandi. Pulikarin yuborilgan hayvonlarda amilolitik faollik 10-kunda 12,6 birl/g va 30-kunda 11,0 birl/g ni tashkil etdi. So‘nggi fazasida (30-kun) pulikarin nurlangan nazoratga nisbatan ferment faolligini 73,2% ga yuqori darajada saqlab qolishga erishdi va o‘zining kuchli terapevtik potensialini ko‘rsatdi (1-rasm, B).

O‘rganilgan moddalar orasida glabridin ushbu dozada ham nisbatan sust himoya ta’sirini namoyish etdi. Glabridin guruhida 30-kundagi ko‘rsatkich 9,2 birl/g ni tashkil etdi. Bu ko‘rsatkich nurlanish guruhidan 44,8% ga yuqori bo‘lsada, rutin va pulikarin ko‘rsatkichlaridan hamda sog‘lom nazoratdan ancha past natija bo‘lib qoldi (1-rasm, B).

Ushbu tajribalarimiz natijalariga ko‘ra, so‘lak belaridagi amilaza fermentining sintezlanishi gamma nurning berilayotgan dozasiga bog‘liq ekanligi va doza ortgan sari ushbu ferment sintezi kuchliroq buzilayotganligi aniqlandi. 6 Grey dozadagi gamma nurlanish ushbu ferment sintezining kuchli buzilishiga sabab bo‘ldi va kalamushlar tajribaning 30-kunida xalok bo‘ldilar.

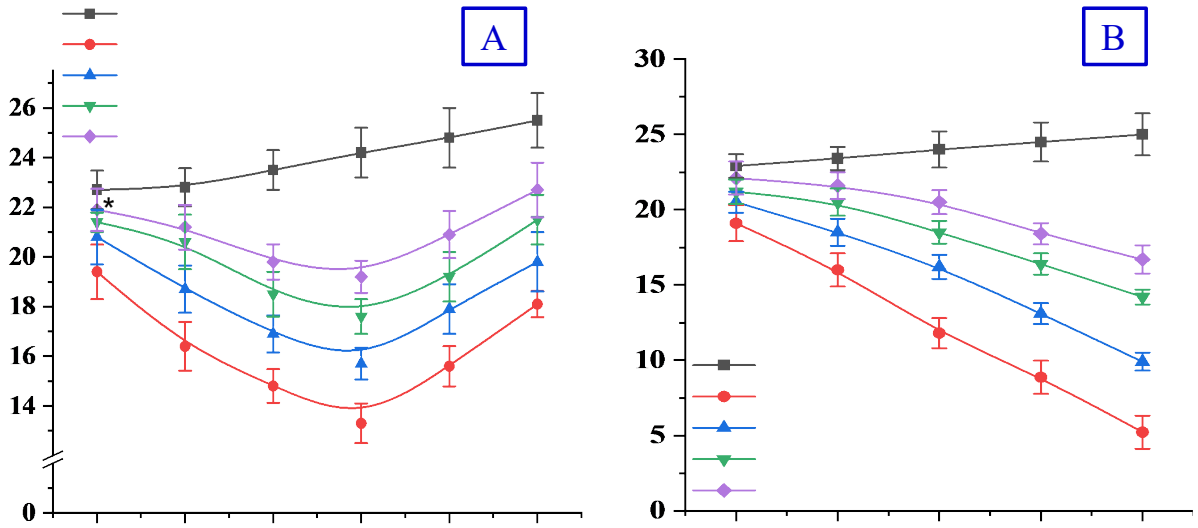
Navbatdagi tajribalarda 4 Gr va 6 gr dozada gamma nurlanish kalamush jag‘ va til osti so‘lak bezlarining amilolitik faolligini o‘zgarishlariga flavonoidlarning ta’siri o‘rganildi. Har xil dozada nurlantirilgan kalamushlar jag‘ va til osti bezlari gomogenatidagi amilolitik faollikni o‘zgarishi, quloq oldi bezlaridagi kabi bo‘ldi, ya’ni ushbu ferment faolliligi lekin biroz o‘ziga xosliklar kuzatildi. Shu ikki xil so‘lak bezlarining amilolitik faolligiga turli dozadagi gamma nurlanish qanday ta’sir etganini o‘zgarishlarni solishtirib ko‘ramiz.

Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatdiki, 4 Gr dozada gamma nurlanish berilishi jag‘ va til osti so‘lak bezlarining amilolitik faolligini sezilarli darajada sustlashtiradi. Nurlangan guruhda ferment faolligi 1-kundayoq 19,4 birl/g nazoratga nisbatan pasayib borib, 20-kunda o‘zining eng past nuqtasiga 13,3 birl/g tushdi (2-rasm, A). Bu sog‘lom hayvonlar ko‘rsatkichidan 45% ga kamdir. Tajribaning 30- va 60-kunlariga kelib bez faoliyati qisman tiklangan bo‘lsa-da, nazorat darajasidan ancha past bo‘lib qoldi. Bunday pasayish nurlanish natijasida so‘lak bezi hujayralarining zararlanishi va amilaza fermenti sintezining bloklanishi bilan izohlanadi.

Gamma nurlanish berilishdan 5 kun avval va 5 kun keyin o‘rganilayotgan flavonoidlarning (glabridin, pulikarin, rutin) yuborilishi jag‘ va til osti so‘lak bezlari amilolitik faolligining patologik pasayishini barcha muddatlarda sezilarli darajada sekinlashtirib, regeneratsiya jarayonlarini tezlashtirdi. Rutin guruhida barcha kunlarda ferment faolligi sog‘lom nazorat ko‘rsatkichlariga maksimal darajada yaqin qiymatlarda saqlanib qoldi. Pulikarin yuborilgan hayvonlarda 20-kundagi ferment faolligi 17,6 birl/g ni tashkil etdi, bu nurlanish nazorati guruhidan 32,3% ga yuqori natijadir (2-rasm, A).

So‘lak bezlari faoliyatini tiklash dinamikasi bo‘yicha u barqaror terapevtik potensial ko‘rsatdi va 60-kunda 21,5 birl/g ko‘rsatkichga erishdi. O‘rganilgan moddalar orasida glabridin ushbu bezlar tizimida ham nisbatan sust himoya ta’siriga ega

bo‘lib chiqdi. Tajribaning faol pasayish fazasida (20-kun) glabridin guruhidagi ferment faolligi 15,7 birl/g ni tashkil etdi (2-rasm, A). Bu ko‘rsatkich faqat nurlangan guruhdan 18,0% ga yuqori bo‘lsa-da, rutin va pulikarin guruhlari ko‘rsatkichlaridan sezilarli darajada past bo‘lib qoldi va nurlanish natijasida kelib chiqqan funksional buzilishlarni qisman tiklashi aniqlandi.



2-rasm. **4- gr (A) hamda 6-gr (B) gamma-nurlanish ta’sirida kalamush jag‘ va til osti so‘lak bezida amilolitik faolligi o‘zgarishlariga glabridin, pulikarin va rutin flavonoidlarining ta’siri.** Ordinata o‘qida – fermentning faolligi (birl/g), abssissa o‘qida – tajriba kunlari. *(barcha holatlarda ishonchlilik ko‘rsatkichi, p*<0,05; *p*<0,01; Nurlantirish do‘zasi 4-grey; 6-grey. n=6).

6 Grey dozada nurlantirilgan kalamushlar so‘lak bezidagi amilolitik faollikni o‘zgarishi asosan ushbu faollikni kamayishidan iborat bo‘ldi, lekin oldingi dozalardan so‘ngi o‘zgarishlardan farqi ushbu o‘zgarishning davomliligi va intensivligida namoyon bo‘ldi.

Olib borilgan tajriba natijalari shuni ko‘rsatdiki, kalamushlarga 6 Gr dozada gamma nurlanish berilishi jag‘ va til osti so‘lak bezlarining tashqi sekretor funksiyasiga kuchli destruktiv ta’sir ko‘rsatib, ularning amilolitik faolligi dinamikasida chuqur patologik o‘zgarishlarni keltirib chiqardi. Nurlanish dozasining 6 Gr gacha ortishi ferment tizimlarining zararlanish darajasini keskin kengaytirdi va bezlarning reparativ imkoniyatlarini cheklab qo‘ydi.

Tajribaning 1-kunidayoq nurlantirilgan nazorat guruhida amilolitik faollik sog‘lom hayvonlar ko‘rsatkichiga 22,9 birl/g nisbatan statistik ishonchli ravishda sustlashib, 19,1 birl/g ni tashkil etdi. Kuchli pasayish tajribaning 30-kuniga to‘g‘ri keldi va bu davrda ferment faolligi o‘zining eng minimal nuqtasiga 5,22 birl/g gacha pasaydi. Bu ko‘rsatkich nazorat guruhdagi mos qiymatdan (25,0 birl/g) 79,1% ga kamdir ($p < 0,01$) (2-rasm, B). Jarayon dinamikasining 30-kungacha uzluksiz ravishda pasayib borishi 6 Gr dozadagi radiatsion stress so‘lak bezlarining atsinar hujayralarida qaytmas destruktiv jarayonlarni, DNK reparatsiyasi va transkripsiya mexanizmlarining buzilishini hamda α-amilaza biosintezining chuqur ingibirlanishini keltirib chiqarganidan

dalolat beradi. Radiatsiya ta'sirida hosil bo'lgan erkin radikallar ($OH^{\bullet}$, $O_2^{\bullet -}$) hujayra membranalaridagi to'yinmagan yog' kislotalarini oksidlab, sekretor granulalarning destruksiyasiga va fermentlarning hujayradan tashqari muhitga noadekvat chiqib ketishiga sabab bo'ladi.

Hatto mana shunday kuchli subletal radiatsion shikastlanish sharoitida ham, nurlanishdan 5 kun avval va 5 kun keyin flavonoidlarning yuborilishi jag' va til osti so'lak bezlarining funksional faolligini samarali himoya qildi va patologik supressiya darajasini sezilarli darajada kamaytirdi.

Rutin ushbu yuqori dozada ham o'zining mutlaq radioprotektorlik ustunligini namoyish etdi. Rutinning bunday yuqori himoya potensiali uning kimyoviy tuzilishidagi polifenol xalqalari va erkin gidroksil (-OH) guruhlarining ko'pligi bilan izohlanadi. Bu tuzilish rutinga radioliz mahsulotlarini samarali neytrallash, hujayra ichi superoksiddismutaza va katalaza kabi antioksidant fermentlar ekspressiyasini faollashtirish hamda bezlarning shikastlangan atsinar tuzilmalari regeneratsiyasini stimullash imkonini beradi.

Pulikarin yuborilgan hayvonlarda amilolitik faollik 10-kunda 18,5 birl/g va tajribaning so'nggi muddatida 30-kun 14,2 birl/g ni tashkil etdi. Bu ko'rsatkich nurlangan guruhga nisbatan 172,0% ga yuqori bo'lib, pulikarinning so'lak bezlari parenximasini sitoprotektorlik jihatdan barqaror himoya qila olishini va membrana-stabilizatsiyalovchi xususiyatga ega ekanligini tasdiqlaydi (2-rasm, B).

O'rganilgan moddalar orasida glabridin tajribaning 30-kuniga kelib ushbu guruhdagi ferment faolligini 9,9 birl/g gacha pasaytirdi (2-rasm, B). Bu qiymat nurlanish nazoratidan 89,6% ga yuqori bo'lsada, sog'lom nazorat, rutin va pulikarin guruhlaridan statistik ishonchli darajada ortda qoldi. Bu esa glabridinning kuchli (6 Gr) radiatsion oksidlanish stressi sharoitida sekretor hujayralarning retseptor va fermentativ tizimlarini to'liq himoya qilish uchun antioksidantlik potensiali yetarli emasligidan dalolat beradi.

Xulosa qilib aytganda, 6 Gr dozadagi gamma nurlanish sharoitida jag' va til osti so'lak bezlarining funksional buzilishini bartaraf etishda rutin kabi pulikarin ham eng istiqbolli tabiiy radioprotektor bo'lib xizmat qiladi. Olingan natijalar nurlanish kasalligi va nur terapiyasi asoratlarida so'lak bezlari faoliyatini patogenetik jihatdan korreksiyalashda polifenol birikmalardan foydalanishning ilmiy asoslarini kengaytiradi.

Olingan natijalar asosida quyidagi xulosalar olindi. Gamma nurlanish dozasining ortishi (4 Gr dan 6 Gr gacha) so'lak bezlari amilolitik faolligining pasayish chuqurligini va patologik jarayon davomliligini belgilaydi. 4 Gr dozada ferment faolligining eng past nuqtasi 20-kunga to'g'ri kelib, 30–60-kunlarda qisman regeneratsiya kuzatilgan bo'lsa, 6 Gr dozada bu salbiy dinamika 30-kungacha uzluksiz davom etdi va bezlarning funksional faoliyatini chuqur inqirozga uchratdi.

Jag' va til osti so'lak bezlari gamma nurlanishning destruktiv ta'siriga quloq oldi so'lak beziga nisbatan sezuvchanroq ekanligi aniqlandi. 6 Gr dozadagi nurlanishning 30-kunida quloq oldi bezi amilolitik faolligi nazoratga nisbatan 60,6% ga kamaygan bo'lsa, jag' va til osti bezlarida bu ko'rsatkich 79,1% ni tashkil etdi.

Nurlanishdan 5 kun avval va 5 kun keyin qo'llanilgan barcha uchta bioflavonoid so'lak bezlari parenximasini oksidlanish stressidan samarali himoya qildi. Ularning himoya va terapevtik samaradorligi bo'yicha barcha bezlar va dozalar-

da qat'iy rutin > pulikarin > glabridin ketma ketligi kuzatildi.

Olingan natijalar rutin va pulikarin flavonoidlarini nurlanish kasalligi hamda onkologik bemorlarda radioterapiyadan keyin kelib chiquvchi kserostomiya va so'lak bezlari disfunksiyasini profilaktika va korreksiya qilishda yuqori potensialga ega istiqbolli tabiiy radioprotektorlar sifatida baholashga asos bo'ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Wei J., Wang B., Wang H., Meng L., Zhao Q., Li X., Xin Y., Jiang X. Radiation-induced normal tissue damage: oxidative stress and epigenetic mechanisms // Oxid Med Cell Longev – 2019 – V.12 – P. 1-11.
2. Peyrot des Gachons C., Breslin Paul A. S. Salivary Amylase: Digestion and Metabolic Syndrome // Curr Diab Rep. – 2016 – V.16(10): – P. 1-12.
3. Cheng S.C.H., Wu V.W.C., Kwong D.L.W., Ying M.T.C. // Assessment of post-radiotherapy salivary glands // Br J Radiol – 2011 – V.84 (1001): – P. 393–402.
4. Lemanowicz J., Gawlińska K., Jaskulska I., Jaskulski D., Sar M. Flavonoids in plants and human health: from biosynthesis to neurodevelopmental and neurodegenerative disorders // Molecules – 2025 – V. 31(1): – P. 1-18.
5. Zahra M., Abrahamse H., George B.P. Flavonoids: Antioxidant powerhouses and their role in nanomedicine // Antioxidants (Basel) – 2024 – V. 13(8): – P. 1-26.
6. Ugolev A.M. Iezuitova N.M, Masevich s.G i dr. Issledovaniya piщevaritelnogo apparata u cheloveka (obzor sovremennыx metodov). – L., "Nauka" 1969, 216 s.
7. Ibadova G.A., Musabaev E.I., Maksudova L.M., Xamidova G.M., Tashpulatova G.A. i dr. Otechestvennыy preparat Rutan i yego vozmojnosti pri lechenii COVID-19, ORVI u detey. Sbornik tezisov «Sovremennыe problemы infektologii, epidemiologii, mikrobiologii i meditsinskoy parazitologii» 22-23 sentabrya 2021g, g. Andijan, S. 25-26.

РЕЗЮМЕ

РАДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ НА АМИЛОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ В УСЛОВИЯХ ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

Мирзабеков Исмоилжон
Адхамжон угли
Андижанский государственный университет
Ismoiljonmirzabekov@gmail.com

Ключевые слова: *гамма-излучение, слюнные железы, амилолитическая активность, рутин, пуликарин, глабридин, радиопротектор.*

Аннотация. В исследовании изучалось влияние гамма-облучения в дозах 4 и 6 Гр на динамику амилолитической активности околоушной, подчелюстной и подъязычной слюнных желёз, а также радиопротекторные свойства флавоноидов – глабридина, пуликарина и рутина – в данном процессе. Исследованные биофлавоноиды во все сроки и при всех дозах показали преи-

мущество, эффективно защищая ферментные системы и паренхиму желёз от деструкции. По эффективности выстроился ряд: рутин > пуликарин > глабридин. Полученные результаты служат основанием для оценки биофлавоноидов как перспективного средства в лечении радиационной ксеростомии.

SUMMARY
RADIOPROTECTIVE EFFECT OF FLAVONOIDS ON AMYLOLYTIC ACTIVITY OF SALIVARY GLANDS UNDER GAMMA IRRADIATION

Mirzabekov Ismoiljon Adkhamjon ugli

Andijan State University
Ismoiljonmirzabekov@gmail.com

Keywords: *gamma radiation, salivary glands, amylolytic activity, rutin, pulicarin, glabridin, radioprotector.*

The study examined the effect of gamma irradiation at doses of 4 and 6 Gy on the dynamics of amylolytic activity in the parotid, submandibular, and sublingual salivary glands, as well as the radioprotective properties of flavonoids – glabridin, pulicarin, and rutin – in this process. The studied bioflavonoids demonstrated superiority at all time points and doses, effectively protecting enzyme systems and gland parenchyma from destruction. In terms of efficacy, the following order was established: rutin > pulicarin > glabridin. The obtained results provide a basis for evaluating bioflavonoids as a promising agent in the treatment of radiation-induced xerostomia.

УДК:616.28-008.1:616.61-036.12

SURUNKALI BUYRAK YETISHMOVCHILIGIDA ESHITISH BUZILISHLARI BILAN BOG‘LIQ IMMUNOLOGIK KO‘RSATKICHLAR

Nabieva Djamila Malikovna - https://orcid.org/0000-0001-7971-007X

Toshkent davlat tibbiyot universiteti
998973334501g@gmail.com

Kalit so‘zlar: *surunkali buyrak yetishmovchiligi, sensorinevral eshitish pasayishi, immunologik ko‘rsatkichlar, sitokinlar, IL-1β, IL-6, TNF-α, gemodializ, peritoneal dializ, otoakustik emissiya.*

Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) organizmda metabolik, gemodinamik va immunologik o‘zgarishlar bilan kechadigan tizimli patologik holat bo‘lib, ushbu jarayonlar turli a’zolar, jumladan eshitish analizatori faoliyatiga ham salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin. So‘nggi yillarda SBY bilan og‘rigan bemorlarda sensorinevral eshitish pasayishining rivojlanishida surunkali yallig‘lanish va immunologik disbalansning ahamiyatiga alohida e’tibor qaratilmoqda. Mazkur tadqiqot SBY bo‘lgan bemorlarda immunologik ko‘rsatkichlarning o‘zgarishi va ularning eshitish funksiyasi buzilishi bilan bog‘liqligini baholashga bag‘ishlangan. Tadqiqotga 102 nafar bemor kiritilib, ulardan 34 nafari konservativ davolanishda, 34 nafari dasturiy gemodializda va 34 nafari peritoneal dializda bo‘lgan. Nazorat guruhini 30 nafar amaliy sog‘lom shaxs tashkil etdi. Bemorlarda kompleks audiologik tekshiruvlar o‘tkazilib, IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10, immunoglobulinlar, C-reaktiv oqsil va oksidlovchi stress markerlari aniqlandi. Tadqiqot natijalari SBY bo‘lgan bemorlarda proyallig‘lanish sitokinlari darajasining oshishini, eng yuqori ko‘rsatkichlar esa gemodializ olayotgan bemorlarda kuzatilishini ko‘rsatdi. Ushbu guruhda IL-1β 21,8±4,6 pg/ml, IL-6 28,4±5,2 pg/ml va TNF-α 31,6±5,8 pg/ml ni tashkil etdi. IL-6 darajasi bilan 4000 Hz chastotadagi eshitish bo‘sag‘asi o‘rtasida kuchli musbat korrelyatsiya aniqlandi ($r=0,72$; $p<0,001$). Og‘ir yuqori chastotali eshitish pasayishi kuzatilgan bemorlarda IL-1β miqdori yengil eshitish pasayishiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘ldi (23,1±3,8 va 12,7±2,5 pg/ml; $p<0,001$). Olingan natijalar SBYda tizimli yallig‘lanish va immunoregulyator disbalans sensorinevral eshitish pasayishining rivojlanishi va og‘irligi bilan bog‘liq ekanligini, ayniqsa gemodializ olayotgan bemorlarda immunologik va audiologik ko‘rsatkichlarni birgalikda baholash muhimligini ko‘rsatadi.

Kirish. Surunkali buyrak yetishmovchiligi (SBY) metabolik, gemodinamik va immunologik o‘zgarishlar bilan kechadigan tizimli holat bo‘lib, yallig‘lanish mediatorlari, oksidlovchi stress va mikrosirkulyatsiya buzilishlari ichki quloq tuzilmalariga salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin [1–3].

SBY bilan bog‘liq eshitish buzilishlari ko‘pincha sensorinevral xarakterga ega va dastlab 4000–8000 Hz yuqori chasto-

talarda namoyon bo‘ladi. Shu sababli kengaytirilgan audiologik tekshiruv subklinik koklear disfunksiyani erta aniqlashda muhimdir.

Buyrak va ichki quloq intensiv ion transporti, nozik mikrosirkulyatsiya va elektrolit-osmotik muvozanatga yuqori sezgirlik kabi umumiy xususiyatlarga ega. Uremik toksinlar, anemiya va dializ paytidagi suyuqlik hamda osmolyalik o‘zgarishlari koklea faoliyatiga ta’sir qilishi mumkin [4,5].

SBYda surunkali yallig‘lanish muhim patogenetik omildir. IL-1β, IL-6 va TNF-α ning ortishi endotelial disfunksiya, oksidlovchi stress va gipoksiyani kuchaytirib, koklear mikrosirkulyatsiya hamda eshitish bo‘sag‘alariga salbiy ta’sir qilishi mumkin [2,6].

Immunologik markerlarni tonal audiometriya va otoakustik emissiya natijalari bilan birgalikda baholash tizimli yallig‘lanish faolligi va koklear funksional o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlash imkonini beradi.

SBYda davolash turi bo‘yicha immunologik va audiologik ko‘rsatkichlarni taqqoslashga bag‘ishlangan ishlar kam. Yuqori chastotali eshitish pasayishi va sitokinlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganish erta diagnostika va monitoring uchun dolzarbdir.

tadqiqot maqsadi. Surunkali buyrak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda immunologik ko‘rsatkichlarning o‘zgarishini baholash hamda ularning audiologik parametrlar, xususan yuqori chastotali sensorinevral eshitish pasayishi bilan o‘zaro bog‘liqligini aniqlash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot 2024–2026 yillarda Toshkent davlat tibbiyot universiteti klinikasida o‘tkazildi. 102 nafar SBY bemori uch teng guruhga ajratildi: konservativ davolanish – 34, gemodializ – 34 va peritoneal dializ – 34 bemor. Nazorat guruhini 30 nafar amaliy sog‘lom shaxs tashkil etdi. Guruhlar klinik tashxis va davolash turiga ko‘ra shakllantirildi. Tashqi va o‘rta quloqning faol yallig‘lanishi, quloq operatsiyalari, kasbiy shovqin ta’siri va tug‘ma eshitish nuqsonlari chiqarish mezonlari bo‘ldi.

Audiologik tekshiruv. Audiologik tekshiruv MAICO MA-42 audiometrida bajarildi. Havo va suyak o‘tkazuvchanligi baholanib, 500–2000 Hz nutq diapazoni, 4000 va 8000 Hz esa yuqori chastotali koklear shikastlanish ko‘rsatkichlari sifatida tahlil qilindi. Eshitish bo‘sag‘asi dB HL da qayd etildi.Timpanometriya va akustik refleksometriya o‘rta quloq holatini, otoakustik emissiya (OAE) esa tashqi tukli hujayralar funksiyasini baholash uchun qo‘llanildi. OAE pasayishi yoki qayd etilmasligi subklinik koklear disfunksiya belgisi sifatida qabul qilindi.

Immunologik va laborator tekshiruv. IL-1β, IL-6, TNF-α va IL-10 Human ELISA Kit yordamida, IgA, IgM va IgG immunoturbidimetrik usulda aniqlandi. Yuqori sezgir C-reaktiv oqsil va oksidlovchi stress markerlari ham kompleks baholandi. Immunologik ko‘rsatkichlar audiologik tekshiruvga yaqin davrda baholandi. Asosiy tahlil sitokinlar, davolash turi, yuqori chastotali eshitish bo‘sag‘alari va OAE o‘rtasidagi bog‘liqlikka qaratildi.

Statistik tahlil. Miqdoriy ma’lumotlar o‘rtacha qiymat±standart og‘ish ko‘rinishida berildi. Guruhlararo farqlar tegishli parametrik yoki noparametrik mezonlar, sifat ko‘rsatkichlari χ^2 mezoni bilan baholandi. Korrelyatsion tahlil o‘tkazildi; $p<0,05$ statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. SBY bemorlarida IL-1β nazoratdagi 4,8±0,9 pg/ml dan konservativ davolanishda 11,6±2,4, peritoneal dializda 16,2±3,1 va gemodializda 21,8±4,6 pg/ml gacha oshdi ($p<0,001$).

1-jadval.

Guruhlarda IL-1β miqdori

Guruh	n	IL-1β, pg/ml	p (nazoratga nisbatan)
Nazorat	30	4,8±0,9	–
Konservativ davolanish	34	11,6±2,4	<0,001
Peritoneal dializ	34	16,2±3,1	<0,001
Gemodializ	34	21,8±4,6	<0,001

IL-6 ham ketma-ket oshdi: nazoratda 5,4±1,1, konservativ davolanishda 14,2±2,8, peritoneal dializda 20,7±3,6 va gemodializda 28,4±5,2 pg/ml (p<0,001).

2-jadval.

Guruhlarda IL-6 miqdori

Guruh	n	IL-6, pg/ml	p (nazoratga nisbatan)
Nazorat	30	5,4±1,1	–
Konservativ davolanish	34	14,2±2,8	<0,001
Peritoneal dializ	34	20,7±3,6	<0,001
Gemodializ	34	28,4±5,2	<0,001

TNF-α darajasi ham SBY guruhlarida oshib, gemodializ guruhida 31,6±5,8 pg/ml ga yetdi. IL-10 ni baholash pro- va antiinflamator javob muvozanatini kompleks talqin qilishga imkon berdi.

Immunologik markerlar va yuqori chastotali eshitish o‘rtasidagi bog‘liqlik, 4000–8000 Hz da eshitish bo‘sag‘asi >50 dB bo‘lgan bemorlarda IL-1β 23,1±3,8 pg/ml, yengil pasayishda esa 12,7±2,5 pg/ml bo‘ldi (t=4,91; p<0,001).

3-jadval.

Yuqori chastotali eshitish pasayishi va IL-1β

Eshitish buzilishi	4000–8000 Hz	IL-1β, pg/ml	Statistik ko‘rsatkich
Og‘ir yuqori chastotali pasayish	>50 dB	23,1±3,8	t=4,91; p<0,001
Yengil pasayish	<50 dB	12,7±2,5	–

Gemodializ guruhida IL-6 bilan 4000 Hz eshitish bo‘sag‘asi o‘rtasida kuchli musbat korrelyatsiya aniqlandi (r=0,72; p<0,001), ya’ni IL-6 oshishi bilan eshitish sezgirligi yomonlashdi.

OAE javobi pasaygan yoki qayd etilmagan bemorlarda yallig‘lanish faolligi yuqoriroq kuzatildi, bu tashqi tukli hujayralar disfunksiyasi audiogrammadagi yaqqol o‘zgarishlardan oldin boshlanishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Konservativ davolanishda sitokinlar nazoratdan yuqori, ammo dializ guruhlaridan past bo‘ldi; peritoneal dializ oraliq, gemodializ esa eng yuqori ko‘rsatkichlar bilan tavsiflandi. Gemodializdagi suyuqlik, elektrolit va osmolyalikning takroriy o‘zgarishlari hamda ekstrakorporal kon-

tur bilan kontakt yallig‘lanish faolligini oshirishi mumkin. Shu bois audiologik nazorat 4000–8000 Hz diapazonini ham qamrab olishi lozim.

Muhokama. Natijalar SBYda eshitish buzilishlari patogenezida uremiya va gemodinamik omillar bilan birga tizimli yallig‘lanish ham muhimligini ko‘rsatdi. IL-1β, IL-6 va TNF-α ning oshishi mikrosirkulyatsiya buzilishi va oksidlovchi stress orqali ichki quloqqa ta’sir qilishi mumkin. IL-6 ning 4000 Hz dagi eshitish bo‘sag‘asi bilan kuchli korrelyatsiyasi (r=0,72; p<0,001) yallig‘lanish faolligi va erta koklear funksional o‘zgarishlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatadi. Og‘ir yuqori chastotali eshitish pasayishida IL-1β ning yuqoriligi immunologik markerlar audiologik monitoringni to‘ldirib, klinik shikoyatlar kam bo‘lgan davrda xavf guruhlarini aniqlashga yordam berishi mumkinligini ko‘rsatdi. Gemodializ guruhidagi yuqori sitokin ko‘rsatkichlari uremik toksinlar, dializ membranasi bilan kontakt, qaytalanuvchi oksidlovchi stress va komorbid holatlar bilan izohlanishi mumkin [2,6,7]. Peritoneal dializda gemodinamik barqarorlik nisbatan yuqori bo‘lsa-da, surunkali yallig‘lanish saqlanadi; shu sababli bu guruhda ham eshitish funksiyasini davriy baholash zarur. Immunoglobulinlar va C-reaktiv oqsil umumiy immunologik fonni tavsifladi, asosiy diagnostik e’tibor esa sitokinlar va yuqori chastotali audiometriya o‘rtasidagi bog‘liqlikka qaratildi.

Amaliy jihatdan SBY bemorlarida shikoyatlarga tayanish yetarli emas, chunki yuqori chastotali pasayish uzoq vaqt sezilmasligi mumkin. Nefrolog va otorinolaringolog hamkorligida dastlabki skrining va xavfga mos dinamik monitoring maqsadga muvofiq.Immunologik va audiologik ko‘rsatkichlarni integratsiyalashgan baholash eshitishdagi erta o‘zgarishlarni aniqlash va ularning progressiyasini kuzatishga yordam beradi.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati. Surunkali buyrak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda, ayniqsa gemodializ olayotganlarda, IL-1β va IL-6 kabi yallig‘lanish markerlarini audiologik tekshiruv natijalari bilan birgalikda baholash yuqori chastotali sensorinevral eshitish pasayishini erta aniqlashga yordam berishi mumkin. Audiologik monitoringga 4000 va 8000 Hz chastotalarni, shuningdek, otoakustik emissiyani kiritish subklinik koklear disfunksiya xavfini aniqlashda foydalidir.

Xulosa.

1. Surunkali buyrak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda proyallig‘lanish sitokinlari darajasi nazorat guruhiga nisbatan oshadi, eng yuqori ko‘rsatkichlar gemodializ olayotgan bemorlarda qayd etiladi.

2. Gemodializ guruhida IL-6 darajasi bilan 4000 Hz chastotadagi eshitish bo‘sag‘asi o‘rtasida kuchli musbat korrelyatsiya mavjud (r=0,72; p<0,001).

3. Og‘ir yuqori chastotali eshitish pasayishida IL-1β miqdori yengil pasayishga qaraganda sezilarli yuqori bo‘ladi (23,1±3,8 va 12,7±2,5 pg/ml; p<0,001).

4. Immunologik va audiologik ko‘rsatkichlarni birgalikda baholash SBY bilan og‘rigan bemorlarda koklear disfunksiyani erta aniqlash va dinamik kuzatuvni takomillashtirish uchun maqsadga muvofiq.

ADABIYOTLAR

1. Meena R.S., Aseri Y., Singh B.K., Verma P.C. Audiological changes in chronic renal failure patients undergoing dialysis // Indian Journal of Otology. – 2017. – Vol. 23, No. 2. – P. 96–101.

2. Kang S.H., Cho K.H., Park J.W., Yoon K.W., Do J.Y. On the relationship between inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease // Korean Journal of Internal Medicine. – 2020. – Vol. 35, No. 1. – P. 1–12.

3. Kalantar-Zadeh K., Jafar T.H., Nitsch D., Neuen B.L., Perkovic V. Chronic kidney disease // The Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10302. – P. 786–802.

4. Chauhan V., et al. Immunological and oxidative stress markers in chronic kidney disease patients with hearing impairment // International Journal of Audiology. – 2022. – Vol. 61, No. 7. – P. 541–548.

5. Rysz J., Franczyk B., Ławiński J., Gluba-Brzózka A. Oxidative stress in chronic kidney disease: the role of mitochondria and antioxidants // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – Article 3981.

6. Cobo G., Lindholm B., Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2018. – Vol. 33, Suppl. 3. – P. iii35–iii40.

7. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic kidney disease // The Lancet. – 2017. – Vol. 389, No. 10075. – P. 1238–1252.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Набиева Джамила Маликовна

Ташкентский государственный медицинский университет
998973334501g@gmail.com

Ключевые слова: *хроническая почечная недостаточность, сенсоневральное снижение слуха, иммунологические показатели, цитокины, IL-1β, IL-6, TNF-α, гемодиализ, перитонеальный диализ, отоакустическая эмиссия.*

Настоящее исследование посвящено оценке изменений иммунологических показателей у больных ХПН и определению их взаимосвязи с нарушениями слуховой функции. В исследование были включены 102 пациента, из которых 34 получали консервативное лечение, 34 находились на программном гемодиализе и 34 – на перитонеальном диализе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что системное воспаление и иммунорегуляторный дисбаланс при ХПН связаны с развитием и выраженностью сенсоневрального снижения слуха, что обосновывает необходимость комплексной оценки иммунологических и аудиологических показателей, особенно у пациентов, находящихся на гемодиализе.

SUMMARY

IMMUNOLOGICAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH HEARING IMPAIRMENT IN CHRONIC KIDNEY FAILURE

Nabieva Jamilya Malikovna

Tashkent State Medical University
998973334501g@gmail.com

Keywords: *chronic kidney failure, sensorineural hearing loss, immunological parameters, cytokines, IL-1β, IL-6, TNF-α, hemodialysis, peritoneal dialysis, otoacoustic emissions.*

The present study was aimed at evaluating changes in immunological parameters in patients with CKF and determining their relationship with auditory dysfunction. The study included 102 patients, of whom 34 received conservative treatment, 34 underwent maintenance hemodialysis, and 34 received peritoneal dialysis. The findings indicate that systemic inflammation and immune dysregulation in CKF are associated with the development and severity of sensorineural hearing loss, supporting the importance of combined immunological and audiological assessment, particularly in patients undergoing hemodialysis.

УДК: 616.34:611.428:611.018.46

ТАЖРИБАВИЙ ИЧАК ЧАНДИҚЛАНИШИДА СИЛИМАРИН ЭКСТРАКТИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯНИНГ ТИМУС ВА СУЯК КЎМИГИ МОРФОМЕТРИК ҲАМДА ЦИТОМОРФОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Облоқулов Абдусаттар Абдурашидович - https://orcid.org/0000-0002-6891-359X

Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонаси
ablakulov@inbox.ru

Калит сўзлар: *ичак чандиқланиши, силимарин, тимус, суяк кўмиги, морфометрия, цитоморфология, гемопоэз, коррекция, эксперимент.*

Ичакда чандиқланиш жараёни турли яллиғланиш касалликлари, жароҳатлар, жарроҳлик аралашувлари ва бошқа патологик ҳолатлар натижасида шаклланадиган мураккаб репаратив-фиброз жараён ҳисобланади [1]. Унинг ривожланиши нафақат ичак деворида морфологик қайта қурилишларга, балки организмда яллиғланиш, иммун реактивлик ва модда алмашинувининг ўзгариши билан кечадиган тизимли жавоб реакциясининг шаклланишига олиб келиши мумкин [2].

Ичакдаги узоқ давом этувчи яллиғланиш ва фиброз жараёнлари организмнинг иммун ва гемопоэтик тизимлари билан узвий боғлиқ. Яллиғланиш медиаторлари, цитокинлар, оксидловчи стресс маҳсулотлари ва бошқа биологик фаол моддаларнинг кўпайиши иммун тизимнинг марказий аъзолари, хусусан тимус, ҳамда гемопоэзнинг асосий аъзоси бўлган суяк кўмигида морфофункционал ўзгаришларни юзага келтириши мумкин [3, 4]. Тимусда лимфоид ҳужайралар таркиби ва морфометрик кўрсаткичларнинг ўзгариши иммун жавобнинг қайта шаклланганини акс эттирса, суяк кўмигидаги цитоморфологик ўзгаришлар гемопоэз ҳолатини баҳолаш имконини беради [5, 6].

Шу нуқтаи назардан, патологик жараённинг нафақат маҳаллий ўчоғига, балки организмнинг иммун ва гемопоэтик тизимларига таъсирини камайтиришга қаратилган коррекция усулларини излаш муҳим аҳамият касб этади [7, 8, 9]. Кейинги йилларда ўсимлик асосидаги биологик фаол бирикмалар, жумладан силимарин сақловчи препаратларнинг антиоксидант, яллиғланишга қарши ва мембранани ҳимоя қилувчи хусусиятларига қизиқиш ортиб бормоқда [10].

Силимарин – асосан Silybum marianum ўсимлиги мевасидан олинадиган флавонолигнанлар мажмуаси бўлиб, унинг биологик таъсири антиоксидант ҳимояни кучайтириш, липидларнинг пероксидланиш жараёнларини чеклаш, яллиғланиш медиаторлари фаоллигини пасайтириш ва ҳужайра мембраналарини барқарорлаштириш билан боғлиқ [11, 12]. Мазкур хусуси-

ятлар силимаринни турли патологик жараёнларда тўқималарнинг морфофункционал ҳолатини коррекция қилиш нуқтаи назаридан истиқболли восита сифатида кўриб чиқиш имконини беради.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий ичак чандиқланиши фонида оқ зотсиз каламушларнинг тимус ва суяк кўмигида юзага келадиган ёшга боғлиқ морфометрик ҳамда цитоморфологик ўзгаришларни аниқлаш ҳамда силимарин экстракти билан биокоррекциянинг самарадорлигини комплекс морфологик мезонлар асосида баҳолашдан иборат.

Материал ва усуллар. Тадқиқот стандарт виварий шароитида сақланаётган 3, 6 ва 10 ойлик 180 та оқ зотсиз каламушда ўтказилди. Ҳайвонлар ёши ва уларга кўрсатиладиган таъсир турини ҳисобга олган ҳолда назорат ва тажриба гуруҳларига тақсимланди.

I назорат гуруҳини 3, 6 ва 10 ойлик 10 тадан каламушдан иборат жами 30 та интакт ҳайвон ташкил этди.

II тажриба гуруҳи тажрибавий ичак чандиқланиши ҳосил қилинган 30 та ҳайвондан таркиб топди. Ушбу гуруҳ ҳам 3, 6 ва 10 ойлик 10 тадан каламуш бўлган кичик гуруҳчаларига бўлинган.

III тажриба гуруҳига ичакда экспериментал чандиқ ҳосил қилинган ва силимарин экстракти билан коррекция ўтказилган 60 та ҳайвон киритилди. Ҳар бир кичик гуруҳ 3, 6 ва 10 ойлик 20 тадан каламушдан иборат бўлди.

Тадқиқотда гистологик, морфологик, морфометрик, цитоморфологик, иммуногистокимёвий, гематологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган. Тимуснинг морфометрик таҳлили пўстлоқ ва мағиз моддасининг майдони, уларнинг нисбати ва бошқа морфометрик кўрсаткичларни аниқлашни ўз ичига олди. Суяк кўмигининг цитоморфологик текшируви ҳужайра таркиби, гемопоэз кўрсаткичлари ва унинг тузилишининг ёш хусусиятларини баҳолаш билан ўтказилди.

Олинган кўрсаткичлар ёшга боғлиқ ҳолда баҳоланиб, назорат ва тажриба гуруҳлари ўртасида таққосланди. Бу эса ичакнинг тажрибавий чандиқланиши шароитида тимус ва суяк кўмигидаги морфофункционал ўзгаришларнинг хусусиятини аниқлаш ҳамда силимарин ёрдамида ўтказилган коррекциянинг таъсирини баҳолаш имконини берди.

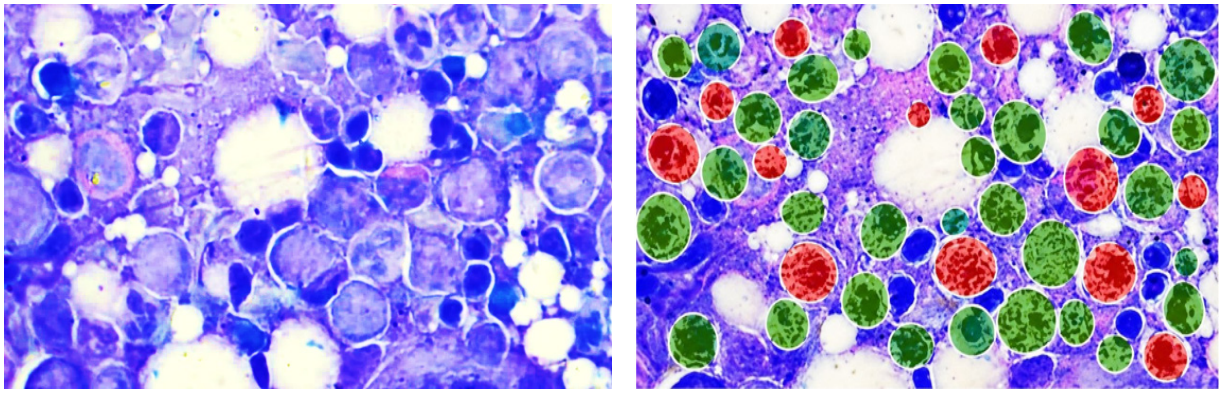
Тадқиқот натижасида олинган маълумотларга статистик ишлов бериш Microsoft Office Excel 2013 дастурий пакети ёрдамида амалга оширилди. Вариацион статистика усулларидан фойдаланган ҳолда ўртача арифметик қиймат (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача арифметик қийматнинг стандарт хатоси (m) ҳамда нисбий катталиклар (частота, %) ҳисобланди.

Ўртача қийматларни таққослашда статистик ишончлилик Стьюдентнинг t-мезони ёрдамида баҳоланди. Тақсимотнинг нормаллиги эксцесс мезони асосида, дисперсияларнинг тенглиги эса Фишернинг F-мезони ёрдамида текширилди. Олинган натижаларнинг статистик аҳамиятлилик даражаси $p<0,05$ бўлганда ишончли деб қабул қилинди.

Натижа ва муҳокамалар. Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 4 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги суяк кўмигининг цитоморфологик ўзгаришларини ўрганишга бағишланган мазкур тадқиқот натижаларини умумлаштириш шуни

кўрсатадики, ичак тўқимасида ривожланадиган сурункали патологик жараёнлар организмда фақат маҳаллий морфологик ўзгаришларни юзага келтириб қолмасдан, балки умумий гомеостазни таъминловчи муҳим тизимларда ҳам чуқур структуравий ҳамда функционал ўзгаришларни шакллантиради.

Коррекциядан кейин кузатилган ижобий динамика суяк кўмиги тўқимасининг юқори регенератив имкониятларга эга эканлигини ва патологик таъсир бартараф этилганда унинг функционал ҳолати маълум даражада тикланишини кўрсатади (1-расм).

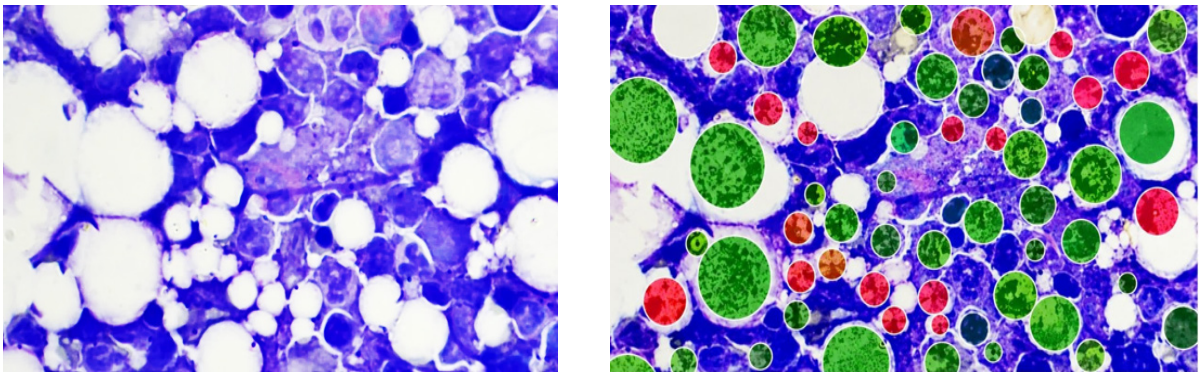


№	Ҳужайра тури	Ранги	Белгиси (маркер)	Сони	Фоизи (%)
1	Етилган ҳужайралар		Яшил	• 75 та	49.1%<бр>
2	Етилмаган ҳужайралар		Қизил	» 77 та	50.9%<бр>
-	Жами	-	-	■ 152 та	100%

1-расм. **Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 4 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги суяк кумигининг цитоморфологик кўриниши. Бўёқ Ромоновский-гимза. Ок10 Х Об 100.**

7 ойлик оқ зотсиз каламушлар суяк кўмиги коррекциядан кейин организмнинг тикланиш жараёнларини акс эттирувчи муҳим морфологик объект сифатида намоён бўлди. Шу боис коррекция таъсирида кузатилган ўзгаришлар нафақат патологик жараённинг сусайиши, балки қон яратиш тизимининг қайта мослашув хусусиятларини ҳам ифодалади.

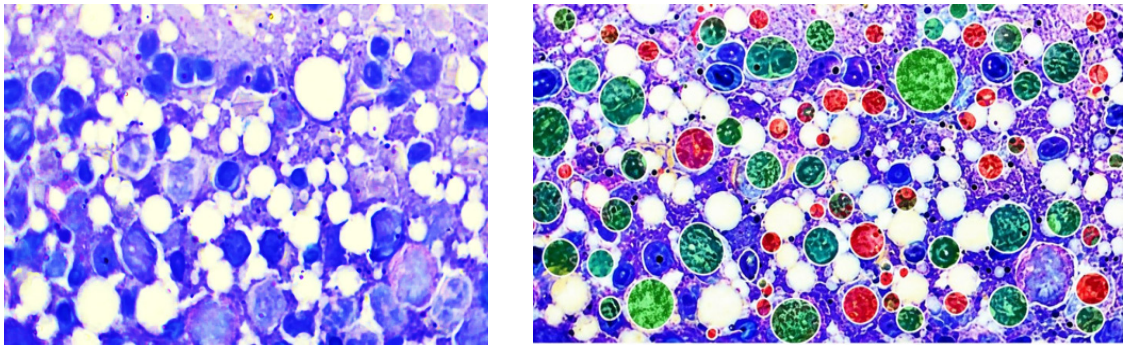
Коррекциядан кейинги суяк кўмигидаги ўзгаришларнинг яна бир муҳим жиҳати ҳужайралар ўртасидаги фазовий муносабатларнинг яхшиланиши бўлди. Гемопоэтик элементларнинг жойлашиши, уларнинг атроф тузилмалар билан алоқаси ва тўқиманинг умумий архитектурасидаги ижобий ўзгаришлар тикланиш жараёнининг морфологик белгиси сифатида баҳоланди (2-расм).



№	Ҳужайра тури	Ранги	Белгиси (маркер)	Сони	Фоизи (%)
1	Етилган ҳужайралар		Яшил	• 114 та	48.2%<бр>
2	Етилмаган ҳужайралар		Қизил	» 122 та	51.8%<бр>
-	Жами	-	-	■ 236 та	100%

2-расм. **Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 7 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги суяк кумигининг цитоморфологик кўриниши. Бўёқ Ромоновский-гимза. Ок10 Х Об100.**

Ёш ҳайвонларда коррекция таъсири асосан юқори тикланиш салоҳияти ва фаол ҳужайравий янгиланиш билан ифодаланган бўлса, 10 ойлик ҳайвонларда ушбу жараёнлар нисбатан босқичма босқич кечиб, мавжуд функционал имкониятларни сақлаш ва тўқимавий мувозанатни тиклашга қаратилганлиги кузатилди (3-расм).



№	Ҳужайра тури	Ранги	Белгиси (маркер)	Сони	Фоизи (%)
1	Етилган ҳужайралар		Яшил	• 105 та	47.4%<бр>
2	Етилмаган ҳужайралар	■	Қизил	» 117 та	52.6%<бр>
-	Жами	-	-	■ 222 та	100%

3-расм. **Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 10 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги суяк кумигининг цитоморфологик кўриниши. Бўёқ Ромоновский-гимза. Ок10 Х Об100.**

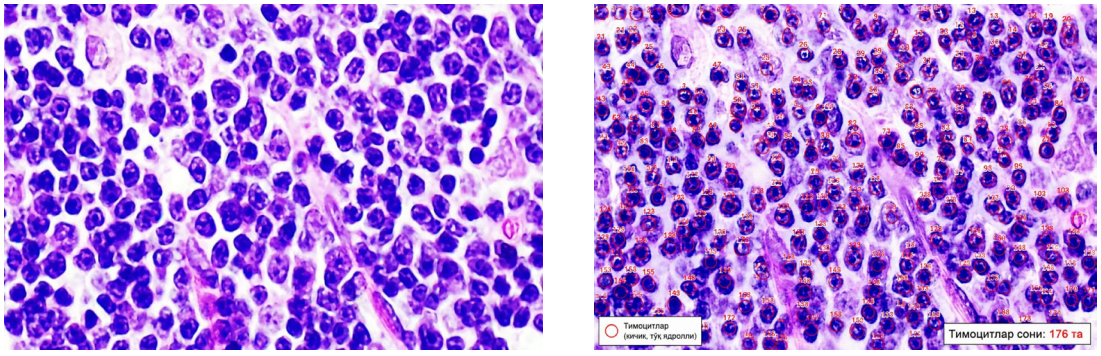
Силимарин билан коррекция қилинганидан сўнг суяк илигининг ситоморфологик текширувида 4 ойлик каламушларда ўрганилган ҳужайраларнинг умумий сони 152 тани, шундан етилган ҳужайралар 75 (49,1%) ни, етилмаган ҳужайралар эса 77 (50,9%) ни ташкил этгани аниқланди.

7 ойлик ҳайвонларда саналган ҳужайраларнинг умумий сони 236 тани ташкил этди. Етилган ҳужайралар улуши 48,2% (114 та ҳужайра) га, етилмаган ҳужайралар улуши эса 51,8% (122 та ҳужайра) га тенг бўлди.

10 ойлик каламушларда ўрганилган 222 та ҳужайрадан 105 таси (47,4%) етилган қаторга, 117 таси (52,6%) эса етилмаган ҳужайраларга мансуб эканлиги аниқланди.

Тимус организмнинг иммунологик етуклигини таъминловчи асосий лимфоид аъзолардан бири бўлиб, унда Т-лимфотцитларнинг шаклланиши, сараланиши ва функционал жиҳатдан тайёрланиши амалга ошади. Ўтказилган морфометрик тадқиқотлар натижасида коррекциядан кейинги даврда тимус тузилишида патологик таъсир натижасида юзага келган ўзгаришларнинг маълум даражада камайиши кузатилди.

Тажрибавий ичак чандиқланиши фонида тимусда юзага келган ўзгаришлар асосан лимфоид тўқима фаолиятининг қайта мослашуви билан намоён бўлган бўлса, коррекциядан кейин ушбу жараёнлар барқарорлашиш томон йўналди. Тимуснинг пўстлоқ қисмидаги лимфотцитар таркибнинг яхшиланиши ёш организмнинг иммун ҳимоя имкониятлари тикланаётганлигидан далолат берди. Мағиз қисмида кузатилган морфометрик ўзгаришлар ҳам коррекция таъсирининг муҳим белгиларидан бири бўлди (4-расм).

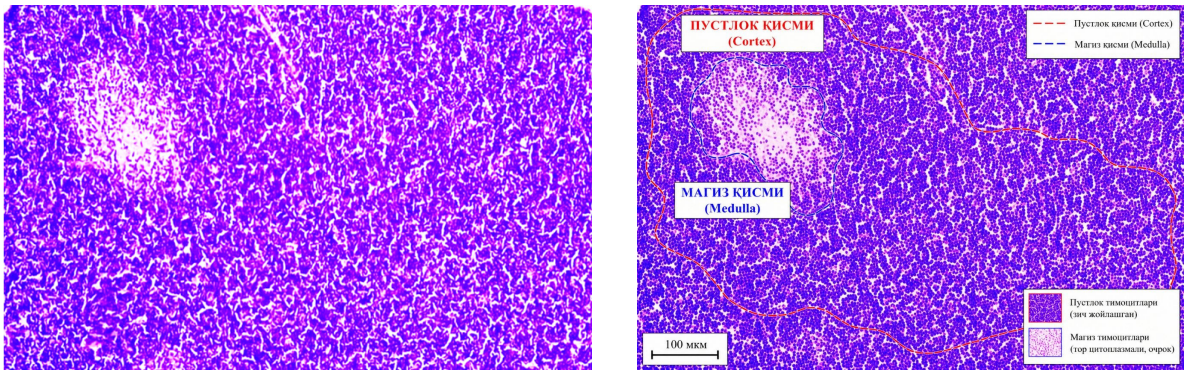


4-расм. **Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 4 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги тимуснинг морфометрик кўрсаткичларини ўрганиш. Бўёқ Гемотоксилин-Эозин. Ок10 Х Об 40.**

Коррекциядан кейин 7 ойлик ҳайвонлар тимусида мағиз зонасидаги тузилмавий муносабатлар нисбатан мувозанатланган ҳолатда бўлиб, коррекция таъсирида унинг морфологик хусусиятлари яхшиланганлиги кузатилди (5-расм).

7 ойлик назорат гуруҳида ёшга боғлиқ табиий инволюция белгилари кузатилди. Пўстлоқ қисми 58,7±1,6%, тимотцитлар сони 168,3±5,8×10^6/г, лимфотцитлар зичлиги 2215±78,2 та/мм^2 ни ташкил қилди.

Ичак чандиқланиши бўлган 7 ойлик тажриба гуруҳида ўзгаришлар янада кучайди. Пўстлоқ қисми 51,6±1,5% гача камайди, тимотцитлар миқдори 128,6±5,2×10^6/г га тушди. Лимфотцитлар зичлиги эса 1784,8±65,8 та/мм^2 ни ташкил қилди.

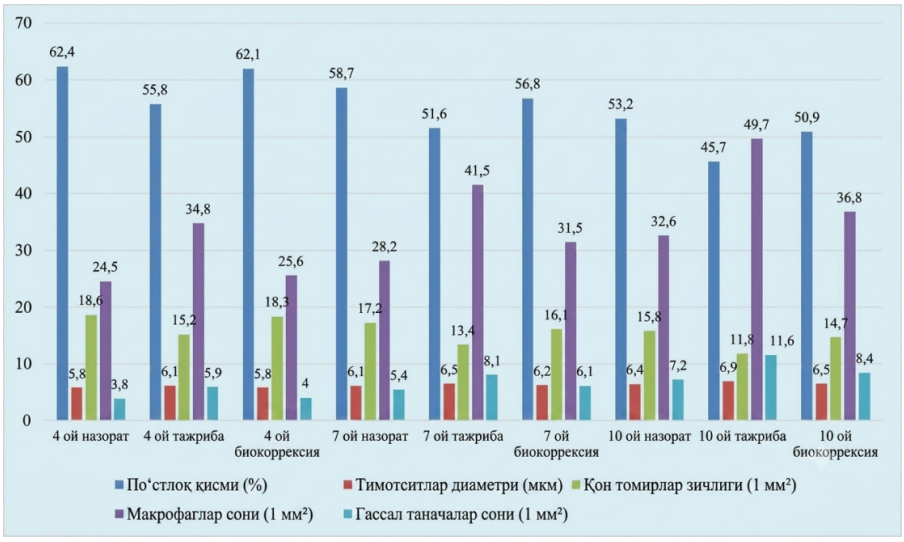


5-расм. **Тажрибавий ичакнинг чандиқланиш фонида 7 ойлик оқ зотсиз каламушларнинг коррекциядан кейинги тимуснинг морфометрик кўрсаткичларини ўрганиш. Бўёқ Гемотоксилин-Эозин. Ок10 Х Об 10.**

Биокоррекциядан сўнг 7 ойлик ҳайвонларда кўрсаткичлар сезиларли даражада яхшиланди. Пўстлоқ қисми 56,8±1,6%, тимотцитлар сони 158,9±5,5×10^6/г, лимфотцитлар зичлиги 2100±72 та/мм^2 ни ташкил қилди. Қон томирлар зичлиги 16,1±0,7 та/мм^2 гача ошди, макрофаглар ва Гассал таначалар сони эса тажриба гуруҳига нисбатан камайди.

Ичак чандиқланиши фонида 10 ойлик ҳайвонларда тимусдаги ўзгаришлар энг кучли даражага етди. Пўстлоқ қисми 45,7±1,4% гача камайди, тимотцитлар сони 101,8±4,7×10^6/г ни ташкил қилди. Лимфоцитлар зичлиги эса 1421±58,6 та/мм^2 гача пасайди.

Биокоррекция қўлланилган 10 ойлик ҳайвонларда патологик ўзгаришлар қисман бартараф этилди. Пўстлоқ қисми 50,9±1,5%, лимотцитлар сони 132,6±5,0×10^6/г, лимфотцитлар зичлиги 1745±65 та/мм^2 ни ташкил қилди. Қон томирлар зичлиги 14,7±0,6 та/мм^2 гача ошди, макрофаглар (36,8±1,8 та/мм^2) ва Гассал таначалар (8,4±0,5 та/мм^2) сони тажриба гуруҳига нисбатан камайди (6-расм).



6-расм. **Назорат, ичак чандиқланиши ва биокоррекция гуруҳларида 4, 7 ва 10 ойлик оқ зотсиз каламушлар тимусининг морфометрик кўрсаткичлари.**

Хулоса. Силимарин экстракти билан ўтказилган коррекциядан сўнг тимус ва суяк кўмигидаги патологик ўзгаришларнинг камайиши, морфометрик кўрсаткичларнинг меъёрий қийматларга яқинлашиши ҳамда суяк кўмиги ҳужайравий таркиби ва гемопоэз кўрсаткичларининг тикланиш тенденцияси кузатилди. Бу силимариннинг патологик жараён фонида юзага келган морфофункционал ўзгаришларга ижобий коррекцияловчи таъсир кўрсатишини кўрсатади.

Адабиётлар рўйхати

1. Абаева Т. С., Тухватшин Р. Р. Показатели красного костного мозга у людей пожилого возраста //Евразийский журнал здравоохранения. – 2020. – Т. 5. – №. 5-6. – С. 10-17.

2. Marinelli Busilacchi E., Morsia E., Poloni A. Bone marrow adipose tissue // Cells. – 2024. – Т. 13. – №. 9. – С. 724.

3. Al-Dhamin Z. et al. Therapeutic efficiency of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for liver fibrosis: a systematic review of in vivo studies //World journal of gastroenterology. – 2020. – Т. 26. – №. 47. – С. 7444.

4. Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis //Current opinion in hematology. – 2021. – Т. 28. – №. 1. – С. 36-42.

5. Hasanova D.A. Morphological Features of Thymus in Normality and with the Influence of a Gene-Modified Product in the Experiment // American Journal of Medicine and Medical Sciences, USA. – 2021. – №. 11(4). – С. 356-358.

6. Asadova N. Kh. Morphofunctional changes in thymus of white rats in acute Stress // Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences: International scientific conference. Italia, 2023. P. 49-53.

7. Khasanova D. A., Asadova N. K. Morphofunctional changes in thymus of white rats in acute stress //Academicia: an international multidisciplinary research journal. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 685-691.

8. Sahil Sharma, Pravin Kumar, Mahendra Singh et al. Silymarin: A Phytoconstituent with Significant Therapeutic Potential - ANarrative Review, Current Drug Therapy; Volume 18, Issue 2, Year 2023, e271222212206.

9. Казюлин А.Н. и др. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 7 (155). – С. 73-85.

10. Шарма С. и др. Силимарин: фитокомпонент со значительным терапевтическим потенциалом – обзорная статья //Современная лекарственная терапия. – 2023. – Т. 18. – № 2. – С. 89-97.

11. Карроматов И.Д., Умурзокова Ш. Лечебные свойства флаволигнана расторопши силимарина //Биология и интегративная медицина. – 2018. – №. 10. – С. 115-146.

12. Казюлин А. Н. и др. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 7 (155). – С. 73-85.

РЕЗЮМЕ
ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ЭКСТРАКТОМ СИЛИМАРИНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТИМУСА И КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РУБЦЕВАНИИ КИШЕЧНИКА

Облокулов Абдусаттар Абдурашидович

Бухарская областная инфекционная больница
ablakulov@inbox.ru

Ключевые слова: *рубцевание кишечника, силимарин, тимус, костный мозг, морфометрия, цитоморфология, гемопоэз, коррекция, эксперимент.*

В исследовании изучены морфометрические и цитоморфологические изменения тимуса и костного мозга после коррекции экстрактом силимарина на фоне экспериментального рубцевания кишечника. Проведена сравнительная оценка морфометрических показателей тимуса, клеточного состава костного мозга и состояния гемопоэза. Результаты исследования показали, что применение экстракта силимарина сопровождалось уменьшением выраженности патологических морфофункциональных изменений в тимусе и костном мозге, а также тенденцией к восстановлению клеточного состава и показателей гемопоэза.

SUMMARY
INFLUENCE OF SILIMARIN EXTRACT CORRECTION ON THE MORPHOMETRIC AND CYTOMORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE THYMUS AND BONE MARROW IN EXPERIMENTAL INTESTINAL SCARRING

Oblokulov Abdusattar Abdurashidovich

Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital
ablakulov@inbox.ru

Keywords: *intestinal scarring, silymarin, thymus, bone marrow, morphometry, cytomorphology, hematopoiesis, correction, experimental study.*

This study investigated morphometric and cytomorphological changes in the thymus and bone marrow following silymarin extract correction in experimental intestinal scarring. A comparative assessment of thymic morphometric parameters, bone marrow cellular composition, and hematopoietic status was performed. The results demonstrated that silymarin extract administration was associated with a reduction in pathological morphofunctional changes in the thymus and bone marrow, accompanied by a tendency toward normalization of cellular composition and hematopoietic parameters.

UDK 615.322:615.214

CISTANCHE MONGOLICA O‘SIMLIGI EKSTRAKTINING LOKOMOTOR, QIDIRUV VA ANKSIOLITIK FAOLLIGINI EKSPERIMENTAL BAHOLASH

Raximova Nigina - 0009-0002-4495-671X,
Mamatova Nodira - 0009-0001-0841-5142

O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi,
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O‘zbekiston.
raximmova@gmail.com

Kalit so‘zlar: *Cistanche mongolica, o‘simlik ekstrakti, eksperimental farmakologiya, lokomotor faollik, tadqiqotchilik xulq-atvori, ochiq maydon testi, yorug‘–qorong‘u kamera testi, anksiolitik faollik, xavotir, oq sichqonlar.*

Ushbu tadqiqotda Cistanche mongolica o‘simligi ekstraktining farmakologik faolligi oq sichqonlarda eksperimental ravishda o‘rganildi. Ekstraktning 50, 100 va 200 mg/kg dozalardagi ta’siri “ochiq maydon” hamda “yorug‘ – qorong‘u kamera” testlari yordamida baholandi. Harakat va tadqiqotchilik faolligi, tik turish reaksiyalari, defekatsiya ko‘rsatkichlari hamda kameralarda bo‘lish vaqti tahlil qilindi. Natijalarga ko‘ra, ekstraktning 50 va 200 mg/kg dozalari harakat faolligini, 200 mg/kg dozasi esa qidiruv faolligini statistik ahamiyatli oshirdi. “Yorug‘-qorong‘u kamera” testida barcha o‘rganilgan dozalarda yorug‘ kamerada bo‘lish vaqti ortib, eng yuqori Yo/Q nisbati 100 mg/kg dozada kuzatildi. Olingan natijalar Cistanche mongolica ekstraktining xulq-atvor ko‘rsatkichlariga ta’sirini va ehtimoliy anksiolitik xususiyatlarini ko‘rsatadi.

Mavzuning dolzarbligi. Hozirgi vaqtda markaziy asab tizimining funksional holatiga ta’sir etuvchi biologik faol moddalarni izlash, ularning farmakologik xususiyatlarini aniqlash va xavfsizligini baholash eksperimental farmakologiyaning muhim yo‘nalishlaridan biri hisoblanadi. Xususan, xavotir bilan bog‘liq xulq-atvor o‘zgarishlarini modellashtirish, yangi biologik faol birikmalarning neyrofarmakologik potensialini aniqlash hamda ularning harakat faolligiga ta’sirini o‘rganish dolzarb ilmiy vazifalardan biridir. Mavjud farmakologik vositalarning terapevtik imkoniyatlari bilan bir qatorda, ularning nojo‘ya ta’sirlari va qo‘llashdagi cheklovlarini hisobga olgan holda, yangi tabiiy manbalarni izlashga bo‘lgan qiziqish ortib bormoqda [1–3]. Dorivor o‘simliklar biologik faol birikmalarning muhim manbai bo‘lib, ular tarkibidagi feniletanoid glikozidlar, flavonoidlar, iridoidlar, lignanlar va boshqa moddalar turli farmakologik ta’sirlarni namoyon qilishi mumkin. Cistanche turkumiga mansub o‘simliklar an’anaviy tibbiyotda uzoq vaqtdan beri qo‘llanib kelinadi. Ilmiy adabiyotlarda ushbu turkum vakillarining kimyoviy tarkibi, antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, neyroprotektiv va boshqa biologik xususiyatlari yoritilgan [1–6]. Ayniqsa, echinakozid va

aktiozid kabi feniletanoid glikozidlar Cistanche turlarining farmakologik faolligini o‘rganishda muhim biologik faol komponentlar sifatida e’tirof etiladi [2, 3].

Cistanche turkumining neyrofarmakologik xususiyatlari bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar ushbu o‘simliklarning markaziy asab tizimi faoliyatiga ehtimoliy ta’sirini o‘rganish uchun ilmiy asos yaratadi [2, 3]. Biroq turli Cistanche turlarining kimyoviy tarkibi va biologik faolligi o‘zaro farqlanishi mumkin. Shu sababli, boshqa turlarga oid natijalarni Cistanche mongolica ekstraktiga bevosita tatbiq etish mumkin emas. Mazkur o‘simlik ekstraktining farmakologik xususiyatlarini alohida eksperimental sharoitda o‘rganish, uning xulq-atvor reaksiyalariga ta’sirini aniqlash va ehtimoliy neyrofarmakologik potensialini baholash alohida ilmiy ahamiyatga ega.

Tajriba hayvonlarida harakat va tadqiqotchilik faolligini baholash uchun qo‘llaniladigan “ochiq maydon” (Open Field Test) usuli xulq-atvor farmakologiyasida keng foydalaniladigan eksperimental metodlardan biridir. Ushbu test hayvonning yangi muhitdagi harakatlanishi, bosib o‘tgan masofasi, harakatlanish tezligi, markaziy va periferik zonalarda bo‘lish vaqti, vertikal faolligi hamda boshqa xulq-atvor ko‘rsatkichlarini qayd etish imkonini beradi [7–9]. Olingan natijalar tekshirilayotgan moddaning umumiy lokomotor faollikka, tadqiqotchilik xulq-atvoriga va yangi muhitga moslashish reaksiyalariga ta’sirini tavsiflashda muhim hisoblanadi.

Ochiq maydon testining muhim jihatlaridan biri shundaki, unda qayd etilgan ko‘rsatkichlar bir vaqtning o‘zida bir nechta funksional jarayonlarni aks ettirishi mumkin. Masalan, harakatlanish masofasining ortishi lokomotor faollikning kuchayishini, kamayishi esa harakat faolligining susayishini ko‘rsatishi mumkin. Markaziy zonada o‘tkazilgan vaqt va markazga kirishlar soni esa xavotirga bog‘liq xulq-atvorni baholashda qo‘shimcha ko‘rsatkich sifatida ishlatiladi. Biroq ushbu parametrlarni alohida holda talqin qilish yetarli emas, chunki ularning o‘zgarishi tekshirilayotgan moddaning stimullovchi, sedativ yoki boshqa markaziy ta’sirlari bilan ham bog‘liq bo‘lishi mumkin [7–10]. Shu bois ochiq maydon testida olingan natijalar majmuaviy tahlil qilinishi va tegishli nazorat guruhidagi ko‘rsatkichlar bilan taqqoslanishi lozim.

Ochiq maydon testining metodologik imkoniyatlari va cheklovlari ilmiy adabiyotlarda batafsil tahlil qilingan. Prut va Belzung ushbu testning xavotirga o‘xshash xulq-atvorni o‘rganishdagi ahamiyatini ko‘rsatgan bo‘lsa, keyingi metodologik tadqiqotlarda natijalarga tajriba sharoiti, hayvonlarning individual xususiyatlari, test parametrlarini tanlash va harakat faolligining umumiy darajasi ta’sir qilishi ta’kidlangan [7–10]. Shuning uchun Cistanche mongolica ekstraktining ta’sirini baholashda lokomotor va tadqiqotchilik faolligini xavotirga bog‘liq ko‘rsatkichlardan farqlash muhim metodologik talab hisoblanadi.

Shuningdek, ushbu tadqiqotda tajriba hayvonlarining xulq-atvor ko‘rsatkichlarini standartlashtirilgan sharoitda baholash muhim ahamiyatga ega. Hayvonlarni testga moslashtirish, kuzatuv vaqtini bir xil saqlash, tashqi shovqin va yorug‘lik ta’sirini nazorat qilish hamda barcha tajriba guruhlarida bir xil metodik yondashuvdan foydalanish natijalarning ishonchliligini oshiradi [8, 9]. Harakatlanish masofasi, vertikal faollik, markaziy zonaga kirishlar soni va markazda o‘tkazilgan vaqt kabi ko‘rsatkichlarni birgalikda tahlil qilish ekstraktning xulq-atvor reaksiyalariga ta’sirini to‘liqroq tavsiflash imkonini beradi.

Mavzuning yana bir muhim jihati Cistanche mongolica ekstraktining biologik faolligini boshqa Cistanche turlariga oid adabiyotlarda keltirilgan natijalardan farqli ravishda, aynan tekshirilayotgan o‘simlik turi va ekstraktiga xos eksperimental dalillar asosida baholash zaruratidir. Mavjud sharhlar Cistanche turkumining kimyoviy tarkibi va ayrim neyrofarmakologik xususiyatlari haqida ma’lumot beradi [1–6]. Biroq ushbu ma’lumotlarning o‘zi Cistanche mongolica ekstraktining anksiolitik ta’sirini tasdiqlash uchun yetarli emas. Shu sababli, mazkur ekstraktning lokomotor va tadqiqotchilik faolligiga ta’sirini aniqlash, olingan natijalarni tegishli nazorat guruhi bilan taqqoslash hamda xavotirga bog‘liq xulq-atvor ko‘rsatkichlarini ehtiyotkorlik bilan talqin qilish muhim ilmiy vazifa hisoblanadi.

Yuqoridagilardan kelib chiqib, Cistanche mongolica o‘simligi ekstraktining ochiq maydon testida harakat va tadqiqotchilik faolligiga ta’sirini o‘rganish dolzarb ilmiy yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Ushbu tadqiqotning ahamiyati ekstraktning xulq-atvor reaksiyalariga ta’sirini eksperimental tavsiflash, uning ehtimoliy neyrofarmakologik xususiyatlarini dastlabki baholash va keyingi tadqiqotlar uchun ilmiy asos yaratish bilan belgilanadi. Olingan natijalar ekstraktning farmakologik xususiyatlari to‘g‘risidagi ma’lumotlarni kengaytirishi hamda uning biologik faolligini chuqurroq o‘rganishga yo‘naltirilgan kelgusi tadqiqotlar uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Tadqiqotning maqsadi: Cistanche mongolica o‘simligi ekstraktining turli dozalarda (50, 100 va 200 mg/kg) oq sichqonlarning harakat va tadqiqotchilik faolligiga hamda xavotirga bog‘liq xulq-atvor ko‘rsatkichlariga ta’sirini o‘rganish, ekstraktning ehtimoliy anksiolitik va sedativ xususiyatlarini baholash.

Tadqiqotning material va usullari: Tadqiqotda oq sichqonlardan foydalanildi. Cistanche mongolica o‘simligi ekstraktining farmakologik faolligi 50, 100 va 200 mg/kg dozalarda og‘iz orqali yuborish orqali baholandi. Ekstraktning harakat va tadqiqotchilik faolligiga ta’siri “ochiq maydon” (Open Field Test) usuli yordamida o‘rganildi. Bunda hayvonlarning gorizontal harakatlanishi, qidiruv faolligi, tik turishlar va defekatsiya ko‘rsatkichlari 2 daqiqalik kuzatuv davomida qayd etildi.

Ekstraktning anksiolitik faolligini baholash uchun “yorug‘–qorong‘u kamera” (Light–Dark Box Test) usulidan foydalanildi. Tajriba davomida hayvonlarning yorug‘ va qorong‘u kameralarda bo‘lish vaqti qayd etilib, ushbu ko‘rsatkichlar nisbati (K = Yo/Q) hisoblandi. Xavotirga o‘xshash holatni modellashtirish uchun nazorat guruhida pentilentetrazol qo‘llanildi. Tajriba natijalari nazorat va sog‘lom guruhlar ko‘rsatkichlari bilan taqqoslandi. Natijalar o‘rtacha qiymat va standart xatolik (M±m) ko‘rinishida ifodalandi, statistik ahamiyatlilik $p \leq 0,05$ darajasida baholandi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Ushbu usulda tekshirishdan maqsad, yuqorida o‘rganilgan usullardan ko‘rinib turibdiki, *Cistanche mongolica* o‘simligi nisbatan sedativ faollikka ega ekanligi aniqlandi. “Ochiq maydon” usulida tekshirilganda ko‘pchilik sedativ faollikka ega bo‘lgan preparatlar garchi organizm tinch turgan holatda bo‘lsa ham aqliy faoliyatni yuqori darajada saqlanganligi tajribalarda asoslangan. Shunga tayanib, ushbu moddani 50; 100 va 200 mg/kg dozalarda oq sichqonlarda og‘iz orqali yuborilganda yuzaga keladigan o‘zgarishlar o‘rganildi. Barcha ko‘rsatkichlar 2 daqiqa davomida

kvadratlarni kesishish soni va tuynuklar mo‘ralsh soniga qarab baholanadi. Harakat va qidiruv faolligi oshishi aqliy kognitiv faoliyatni rivojlanishiga, tik turishlar sonini oshishi dofaminergik mediatorlar miqdorini ortishiga, axlat ajratishlar sonini oshishi esa his-hayajonni oshishiga olib keladi. Tajribadan olingan natijalar 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadval

***Cistanche mongolica* o‘simligi ekstraktini “ochiq maydon” usulida o‘rganish**

Modda	Harakat faolligi	Qidiruv faolligi	Tik turishi	Axlat ajratish soni
Nazorat guruhi	9.2±1.3	9.4±1.5	0	2.5±0.9
Cistanche mongolica 50 mg/kg p.o.	14.6±2.8*	9.4±2.1	0	1±0.05*
Cistanche mongolica 100 mg/kg p.o.	8.8±1.7	6.6±1.2*	0.4±0.01*	0
Cistanche mongolica 200 mg/kg p.o.	16,8±2.9*	11.2±2.7*	0.6±0.02*	1±0.06*

*Eslatma.**p≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Ochiq maydon testi natijalari Cistanche mongolica ekstraktining markaziy nerv tizimi faolligi, xulq-atvor va emosional holatga dozaga bog‘liq ta’sirini ko‘rsatadi.

Nazorat guruhida hayvonlarda harakat faolligi va qidiruv faolligi o‘rtacha darajada bo‘lib, tik turish kuzatilmagan, defekatsiya soni esa 2.5±0.9 ni tashkil etgan. Bu ko‘rsatkichlar hayvonlarning normal bazal lokomotor va emosional holatini ifodalaydi.

50 mg/kg dozada ekstrakt yuborilganda harakat faolligi sezilarli oshib (14.6±2.8; p≤0,05), bu psixostimullovchi ta’sir mavjudligini ko‘rsatadi. Qidiruv faolligi esa nazorat bilan deyarli bir xil bo‘lib (9.4±2.1), orientatsion xulq saqlangan. Shu bilan birga, defekatsiya sonining kamayishi (1±0.05; p≤0,05) ekstraktning anksiolitik va stressni kamaytiruvchi ta’sirini bildiradi.

100 mg/kg dozada esa harakat faolligi biroz pasaygan (8.8±1.7), lekin qidiruv faolligi kamayishi (6.6±1.2; p≤0,05) bilan birga hayvonlarda umumiy faollikning susayishi kuzatilgan. Shu dozada tik turish reaksiyasining paydo bo‘lishi (0.4±0.01; p≤0,05) ekstraktning markaziy nerv tizimiga kuchliroq ta’sir ko‘rsatishini anglatadi. Defekatsiya esa nolga tenglashgan bo‘lib, emosional zo‘riqishning pasayishini ko‘rsatadi.

200 mg/kg dozada Cistanche mongolica ekstrakti eng yuqori psixostimullovchi faollikni namoyon qilgan: harakat faolligi (16.8±2.9; p≤0,05) va qidiruv faolligi (11.2±2.7; p≤0,05) sezilarli oshgan. Tik turish reaksiyasi ham kuchaygan (0.6±0.02; p≤0,05), bu orientatsion va faollik darajasining yuqoriligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, defekatsiya sonining past darajada saqlanishi (1±0.06) ekstraktning anksiolitik komponentini ham saqlab qolishini bildiradi.

Umuman olganda, “ochiq maydon” testi natijalari Cistanche mongolica ekstrakti markaziy nerv tizimiga kompleks

ta’sir ko‘rsatishini, ya’ni psixostimullovchi faollik bilan birga anksiolitik va emosional holatni muvozanatlashtiruvchi xususiyatlarga ega ekanligini ko‘rsatadi. Bu esa uning neyropsixofarmakologik jihatdan istiqbolli tabiiy vosita ekanligini tasdiqlaydi.

Yuqorida o‘tkazilgan tajribalarga asoslanib, *Cistanche mongolica* o‘simligi ekstrakti nisbatan sedativ faollikni namoyon etganligiga qaramay 50 va 200 mg/kg dozalarda tajriba hayvonlarda kognitiv faoliyatni yaxshilaganligi, 100 va 200 mg/kg dozalarda tik turishlar sonining nazorat guruhiga nisbatan yuqoriligi dofaminergik mediatorlarning ajralishi bilan hamda barcha dozalarda axlat ajratishlar soni nazorat guruhiga nisbatan kamligi, serotonin mediatorlarining ko‘p miqdorda ajralishi hisobiga anksiolitik faollikni namoyon qilganligini ko‘rish mumkin.

Depressiv holatlar odatda stress, qo‘rquv va his-hayajon bilan birgalikda namoyon bo‘ladi. Odatda depressiyaga qarshi preparatlar nafaqat depressiyani, balki, his-hayajon bilan kechadigan holatlarni bartaraf etishda muhim o‘rin egallaydi. Ushbu modelda yangi o‘rganiluvchi birikmalarni yaqqol his-hayajonga qarshi faolligini baholash imkoniyati mavjud. *Cistanche mongolica* o‘simligi ekstraktini 50; 100 va 200 mg/kg dozada 2 daqiqa vaqt davomida har bir guruhda 6 tadan oq sichqonlarda sinovdan o‘tkazildi. Olingan natijalar quyidagi 2-jadvalga keltirildi.

2-jadval

***Cistanche mongolica* o‘simligi ekstraktini his-hayajonga qarshi faolligini baholash**

Yuborilgan modda	Yorug‘ kamerada bo‘lish vaqti soniyalarda (Yo)	Qorong‘u kamerada bo‘lish vaqti soniyalarda (Q)	Yorig‘ va qorong‘u kamerada bo‘lish vaqti nisbati K=Yo/Q
Sog‘lom guruh (dist. suv)	39.5±7.31	80.5±7.31	0.49
Nazorat (pentilentetrazol 20 mg/kg t/o)	28.5±9.9	91.5±9.9	0.31
Cistanche mongolica 50 mg/kg	68.8±6.8*	51.2±6.8*	1.34*
Cistanche mongolica 100 mg/kg	73.8±9.4*	46.2±9.4*	1.60*
Cistanche mongolica200 mg/kg	72.4±5.6*	47.6±5.6v	1.52*

Eslatma. *p≤0,05 nazorat guruhiga nisbatan

Bu natijalar Cistanche mongolica ekstraktining anksiolitik (his-hayajonga qarshi) faolligini “yorug‘–qorong‘u kamera” testi asosida baholash imkonini beradi. Model sifatida Anxietyga o‘xshash xulqiy holat pentilentetrazol bilan chaqirilgan sharoitda o‘rganilgan.

Sog‘lom guruhda hayvonlar ko‘proq qorong‘u kamerada bo‘lishga moyil bo‘lgan (Q=80.5±7.31 s), yorug‘ kamerada esa kamroq vaqt o‘tkazgan (Yo=39.5±7.31 s), bu ularning tabiiy qo‘rquv reaksiyasini ifodalaydi (K=0.49). Nazorat guruhida (pentilentetrazol 20 mg/kg) anksiyete kuchayganini ko‘rish mumkin: yorug‘ kamerada vaqt kamaygan (28.5±9.9

s), qorong‘u kamerada esa ko‘paygan (91.5±9.9 s), natijada K ko‘rsatkichi 0.31 gacha pasaygan. Bu modelning ishonchli tarzda tashvish holatini chaqirganini ko‘rsatadi.

Cistanche mongolica ekstrakti yuborilgandan so‘ng barcha dozalarda hayvonlarning xulqida sezilarli o‘zgarish kuzatilgan. 50 mg/kg dozada yorug‘ kamerada bo‘lish vaqti keskin oshgan (68.8±6.8 s), qorong‘u kamerada esa kamaygan (51.2±6.8 s), K ko‘rsatkichi 1.34 gacha ko‘tarilgan. Bu anksiyete darajasining kamayishi va ochiq muhitga chiqish xulqining kuchayganini bildiradi.

100 mg/kg dozada eng yuqori anksiolitik ta’sir qayd etilgan: yorug‘ kamerada bo‘lish 73.8±9.4 s ga yetgan, qorong‘u kamerada esa 46.2±9.4 s gacha kamaygan, K=1.60 bo‘lib, bu eng optimal effektni ko‘rsatadi.

200 mg/kg dozada ham anksiolitik faollik saqlangan (K=1.52), biroq 100 mg/kg ga nisbatan biroz pastroq bo‘lib, bu ekstraktning dozaga bog‘liq “optimal ta’sir zonasi” mavjudligini ko‘rsatadi.

Umuman olganda, olingan natijalar Cistanche mongolica ekstrakti Anxietyga qarshi faollikka ega ekanligini, uning hayvonlarda xavotir darajasini kamaytirib, ochiq muhitga chiqish xulqini oshirishini tasdiqlaydi. Eng yuqori samaradorlik 100 mg/kg dozada kuzatilgan bo‘lib, bu uning potensial anksiolitik vosita sifatida istiqbolli ekanligini ko‘rsatadi.

Tajriba natijalariga ko‘ra, ekstrakt 50; 100 va 200 mg/kg dozalarda sog‘lom guruhga nisbatan mos ravishda 2.73; 3.27 va 3.1 marta, nazorat guruhiga nisbatan esa 4.32; 5.16 va 4.9 marta his-hayajonga qarshi yuqori faollik namoyon qilganligini eksperimental tadqiqotlar ko‘rsatdi.

Olingan natijalarga ko‘ra, *Cistanche mongolica* o‘simligi ekstrakti sog‘lom va nazorat guruhiga nisbatan yuqori anksiolitik xususiyatga ega ekanligini ko‘rishimiz mumkin.

Xulosalar

1. Cistanche mongolica o‘simligi ekstrakti “ochiq maydon” testida tajriba hayvonlarining harakat va tadqiqotchilik faolligiga dozaga bog‘liq ta’sir ko‘rsatdi. 50 va 200 mg/kg dozalarda harakat faolligi, 200 mg/kg dozada esa qidiruv faolligi nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli oshdi (p≤0,05).

2. Ekstraktning 100 va 200 mg/kg dozalarida tik turish reaksiyasining kuzatilishi hayvonlarning vertikal tadqiqotchilik xulq-atvoridagi o‘zgarishlarni ko‘rsatdi. Biroq ushbu natijalar dopaminergik tizim faollashganini bevosita tasdiqlamaydi.

3. “Yorug‘–qorong‘u kamera” testida Cistanche mongolica ekstrakti barcha o‘rganilgan dozalarda yorug‘ kamerada bo‘lish vaqtining ortishi va qorong‘u kamerada bo‘lish vaqtining kamayishi bilan tavsiflandi. Yo/Q nisbati 50, 100 va 200 mg/kg dozalarda mos ravishda 1,34; 1,60 va 1,52 ni tashkil etdi. Eng yuqori ko‘rsatkich 100 mg/kg dozada qayd etildi.

4. Olingan natijalar Cistanche mongolica ekstraktining ehtimoliy anksiolitik xususiyatlarini ko‘rsatadi. Uning sedativ ta’siri, neyromediatorlar bilan bog‘liq ta’sir mexanizmlari va optimal dozasi haqida yakuniy xulosa chiqarish uchun qo‘shimcha farmakologik hamda biokimyoviy tadqiqotlar talab etiladi.

Adabiyotlar

1. Fu Z., Fan X., Wang X., Gao X. Cistanches Herba: An overview of its chemistry, pharmacology, and pharmacokinetics property. Journal of Ethnopharmacology. 2018;219:233–247. https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.015

2. Gu C., Yang X., Huang L. Cistanches Herba: A Neuropharmacology Review. Frontiers in Pharmacology. 2016;7:289. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00289

3. Lin H., Gu L., Gao J., Tzeng C.M. Herba Cistanche (Rou Cong-Rong): One of the Best Pharmaceutical Gifts of Traditional Chinese Medicine. Frontiers in Pharmacology. 2016;7:41. https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00041

4. Wang va hammualliflar. Cistanche turkumining kimyoviy tarkibi va farmakologik xususiyatlariga bag‘ishlangan sharhlar. Ushbu manbani bibliografiyaga kiritishdan oldin mualliflar va nashr ma’lumotlarini asl maqoladan aniqlashtirish lozim.

5. Cistanche turkumidagi feniletanoid glikozidlar, jumladan echinakozid va aktiozidning biologik faolligi bo‘yicha tadqiqotlar. Aniq birlamchi maqolani tanlab, bibliografik ma’lumotlarini tekshirish tavsiya etiladi.

6. Cistanche turlarining neyroprotektiv va antioksidant xususiyatlariga bag‘ishlangan eksperimental tadqiqotlar. Muayyan turga oid natijalarni Cistanche mongolica uchun bevosita dalil sifatida ishlatmaslik lozim.

7. Prut L., Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. European Journal of Pharmacology. 2003;463(1–3):3–33. https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X

8. Kraeuter A.K., Guest P.C., Sarnyai Z. The Open Field Test for Measuring Locomotor Activity and Anxiety-Like Behavior. Methods in Molecular Biology. 2019;1916:99–103. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_9

9. Sestakova N., Puzserova A., Kluknavsky M., Bernatova I. Determination of motor activity and anxiety-related behaviour in rodents: methodological aspects and role of nitric oxide. Interdisciplinary Toxicology. 2013;6(3):126–135. Bibliografik ma’lumotlarni nashriyot yozuvi bilan solishtirish tavsiya etiladi.

10. Hall C.S. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. Journal of Comparative Psychology. 1934;18(3):385–403. https://doi.org/10.1037/h0071444

11. La-Vu M., Tobias B.C., Schuette P.J., Adhikari A. To Approach or Avoid: An Introductory Overview of the Study of Anxiety Using Rodent Assays. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2020;14:145. Nashr ma’lumotlarini DOI yozuvi bilan yakuniy tekshirish tavsiya etiladi.

12. Çevik Ö.S., Derici Yıldırım D., Uzun C., Horata E. Contribution of distinctive outcome measures to the assessment of anxiety in the open field: A meta-analysis of factors mediating open-field test variability in rodent models of anxiety. Behavioural Brain Research. 2025;490:115612. Nashr ma’lumotlarini yakuniy bibliografik tekshiruvdan o‘tkazish lozim.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛОКОМОТОРНОЙ, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ И АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА РАСТЕНИЯ *CISTANCHE MONGOLICA*

Рахимова Нигина, Маматова Нодира

Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан
raximmova@gmail.com

Ключевые слова: *Cistanche mongolica*, растительный экстракт, экспериментальная фармакология, локомоторная активность, исследовательское поведение, тест «Открытое поле», тест «Светлая–тёмная камера», анксиолитическая активность, тревожность, белые мыши.

В данном исследовании экспериментально изучена фармакологическая активность экстракта растения *Cistanche mongolica* на белых мышах. Эффекты экстракта в дозах 50, 100 и 200 мг/кг оценивали с использованием тестов «Открытое поле» и «Светлая–тёмная камера». Анализировали двигательную и исследовательскую активность, вертикальные стойки, показатели дефекации, а также время пребывания животных в светлой и тёмной камерах. Согласно полученным результатам, экстракт в дозах 50 и 200 мг/кг статистически значимо повышал двигательную активность, а в дозе 200 мг/кг – исследовательскую активность. В тесте «Светлая–тёмная камера» при всех исследованных дозах увеличивалось время пребывания животных в светлой камере, причём наибольшее отношение времени пребывания в светлой камере к времени пребывания в тёмной камере наблюдалось при дозе 100 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии экстракта *Cistanche mongolica* на поведенческие показатели и указывают на его возможные анксиолитические свойства.

SUMMARY

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE LOCOMOTOR, EXPLORATORY, AND ANXIOLYTIC ACTIVITIES OF *CISTANCHE MONGOLICA* EXTRACT

Rakhimova Nigina, Mamatova Nodira

Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan
raximmova@gmail.com

Keywords: *Cistanche mongolica*, plant extract, experimental pharmacology, locomotor activity, exploratory behavior, open-field test, light–dark box test, anxiolytic activity, anxiety, white mice.

This study experimentally investigated the pharmacological activity of *Cistanche mongolica* plant extract in white mice. The effects of the extract at doses of 50, 100, and 200 mg/kg were evaluated using the open-field and light–dark box tests. Locomotor and exploratory activities, rearing behavior, defecation, and the time spent in the light and dark compartments were assessed. The results showed that the extract at doses of 50 and 200 mg/kg significantly increased locomotor activity, while the 200 mg/kg dose significantly increased exploratory activity. In the light–dark box test, the time spent in the light compartment increased at all tested doses, with the highest light-to-dark time ratio observed at 100 mg/kg. These findings indicate that *Cistanche mongolica* extract affects behavioral parameters and suggest potential anxiolytic properties.

УДК 616.72-002:575.113

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1042838 ГЕНА PGR У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Салимова Гулмира Холмурадовна - orcid.org/0009-0005-3053-4876

Ташкентский государственный медицинский университет
salimova.doc@inbox.ru

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, женщины, полиморфизм rs-1042838гена PGR.*

Полученные результаты у женщин с РА, репродуктивного возраста, демонстрируют тенденцию к ассоциации генотипа ТТ и аллеля Т с внесуставными проявлениями, что согласуется с концепцией генетической регуляции системного воспаления. Также, результаты исследования свидетельствуют о клинической и прогностической значимости полиморфизма гена PGR (rs1042838) у пациенток с РА. С точки зрения патогенеза, полиморфизм может модифицировать нарушению гормонального фона, в частности женских половых гормонов.

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся хроническим воспалением синовиальных структур, прогрессирующей деструкцией суставов и высокой инвалидизацией [9]. Как известно, РА часто встречается у женщин и соотношение к мужчинам составляет 3:1. Это указывает на особую роль половых гормонов в поддержании аутоиммунного процесса [1]. Современные исследования свидетельствуют о том [2], что половые гормоны оказывают существенное влияние на иммунный статус, активность В- и Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов и формирование аутоантител. Наиболее убедительные данные получены в отношении снижения уровня уровня женских половых гормонов и андрогенов [1, 4]. Несомненно, это не исключает влияния половых гормонов на нарушения различной степени, дополнительному ремоделированию в костно-мышечной системе и дисконгруэнтности в характере амортизации сустава. По данным источников [5,6, 8], дисбаланс гормонов и генетическая предрасположенность усиливают аутоиммунные процессы, влияют на выраженность системного воспаления и эффективность лечения. Более того, ряд исследований [6, 7] подтверждает участие эстроген-прогестеронового баланса в регуляции иммунного ответа и воспаления. Однако влияние полиморфизмов генов, регулирующих чувствительность к стероидным гормонам, в частности гена рецептора прогестерона (PGR, rs1042838), остаётся недостаточно изученным, особенно в контексте этнических различий.

В литературе имеются отдельные данные о связи вариаций PGR с репродуктивными расстройствами и онкоги-

некологическими заболеваниями [3], но убедительных данных о его роли в иммунопатогенезе РА у женщин репродуктивного возраста нет. В азиатских и центральноазиатских популяциях подобные исследования отсутствуют, что создаёт пробел в понимании этноспецифических аспектов иммунно-эндокринной регуляции при РА.

Современные исследования [10] показывают, что мишенями для таргетной терапии при РА являются цитокиновые каскады (IL-6, TNF-α), однако эффективность терапии различается у женщин и мужчин. Этот факт подчёркивает влияние эндокринных и генетических факторов на модуляцию воспалительного ответа. Кроме того, современные подходы к прогнозированию активности РА (DAS28, SDAI) не учитывают индивидуальные гормональные и генетические параметры, что ограничивает их клиническую точность. В связи с этим разработка интегральной модели, включающей гормональные, иммунные и генетические маркеры, является научно оправданным и практически востребованным направлением.

Таким образом, наряду с исследованием гормонального и иммунного статуса, генетического звеньев патогенеза РА представляет собой научно- клиническую значимую задачу, направленную на формирование новых подходов к прогнозированию и персонализированной терапии заболевания.

Целью исследования: Изучение роли полиморфизма rs1042838 гена PGR, регулирующая чувствительность рецептора прогестерона при ревматоидном артрите у женщин репродуктивного возраста узбекской популяции.

Материалы и методы исследования. К исследованию были привлечены 45 больных женщин с РА, репродуктивного возраста 34,9±10,5 лет с длительностью заболевания от 8 месяцев до 12 лет узбекской популяции. Контрольной группой послужили 20 практически здоровых женщин добровольцев того возраста, без отягощенного ревматологического анамнеза.

Диагноз РА устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ASR/EULAR, 2016), а активность заболевания считалось по индексу DAS-28. Всем женщинам с РА проводили клиническое обследование, были назначены лабораторные, рентгенологические методы исследования. Молекулярно-генетические исследования полиморфизма rs1042838 гена PGR проводилось с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке с использованием программного пакета Microsoft Office Excel и установленных методов статистической обработки.

Результаты и их обсуждение. При анализе клинических проявлений болезни выявлено, что жалобами женщин с РА были утренняя скованность (189,6±32,1 мин.), боль в суставах и припухлость в суставах (3 и более у 93,3%). Среди обследованных преобладали II и III рентгенологические стадии болезни (82,3%), явные функциональные нарушения, т.е. с функциональной недостаточностью суставов III-IV классов (37,7%). У 28,9% женщин, включенных в исследование, выявлено ранняя стадия заболевания и у 33,3% - развернутая и 37,8% поздняя стадия РА.

Таблица 1

Случаи нарушений репродуктивной системы (%)

Проявления	Начальная стадия (n=13)	Развернутая стадия (n=15)	Поздняя стадия (n=17)
Альгодисменорея	30,8	26,7	52,9
Олигоаменорея	23,1	53,4	58,8
Дисменорея	53,8	53,4	64,7
Метроррагия	23,1	33,3	35,3
Аменорея	0	6,7	11,8
Непроизвольный аборт	0	6,7	5,9

Как известно, ген PGR (rs1042838) один из достаточно изученных однонуклеотидных полиморфизмов, который влияет на функцию рецептора прогестерона [10]. Следовательно, нарушения этого фактора способствует нарушению регуляции репродуктивной системы. Как видно из таблицы 1, у женщин с РА превалировали случаи нарушений репродуктивной системы. По результатам исследования, у всех больных наблюдалось нарушение менструального цикла. Они проявлялись по типу альгодисменореи олигоменореи, дисменореи, метроррагии и аменореи.

Генетическое исследование гена PGR (rs1042838) были направлены анализе аллелей и генотипов. При этом, как видно из рисунка 1, гомозиготный тип по референсному аллелю CC выявлен у 28,9% пациенток с РА, гетерозиготный CT - у 40% и вариантный (мутантный) TT - у 31,1%. В свою очередь, у здоровых женщин здоровый генотип CC встречался у 40%, гетерозиготный генотип CT у 35% и мутантный генотип TT у 25%.

Частота встречаемости аллельного и генотипического варианта полиморфизма гена PGR (rs1042838) в зависимости от проявлений заболевания, как показано в таблице 2, у 42,9% больных только с суставными проявлениями заболевания выявлен референсный генотип CC, у 33,3% гетерозиготный CT и у 23,8% мутантный TT. При внесуставной форме заболевания генотип CC встречался у 20,8% пациенток, гетерозиготный CT - у 41,7% и мутантный TT - у 37,5%.

В свою очередь, анализ частоты встречаемости аллелей показал, что C аллель наблюдался у 61,9% пациенток, у которых только суставные проявления, у 33,3% с внесуставными проявлениями и у 70% в здоровой группе. Аллель T выявлен у 38,1% пациенток с суставными проявлениями заболевания, у 66,7% с внесуставными проявлениями и у 30% в здоровой группе.

Оценка в рамках теста Кохрана-Армитаджа как статистического метода для оценки в соотношениях между упорядоченными группами показала наличие соответствующего линейного тренда. Как отмечено в таблице 3, в обеих группах наблюдались соответствующие различия по соотношению аллелей и выявлены особенности в пределах линейного тренда в процент-

ной доле встречаемости аллеля С по отношению к аллелю Т в обеих группах. При этом, в отличие от аллеля С, достоверная роль аллеля Т (OR=1.76, p=0,03) в прогрессировании РА. Также генотип ТТ (OR=1.17, p=0,04) свидетельствует о том, что он является одним из факторов, способствующих висцеральных поражений аутоиммунного процесса при этом заболевании.

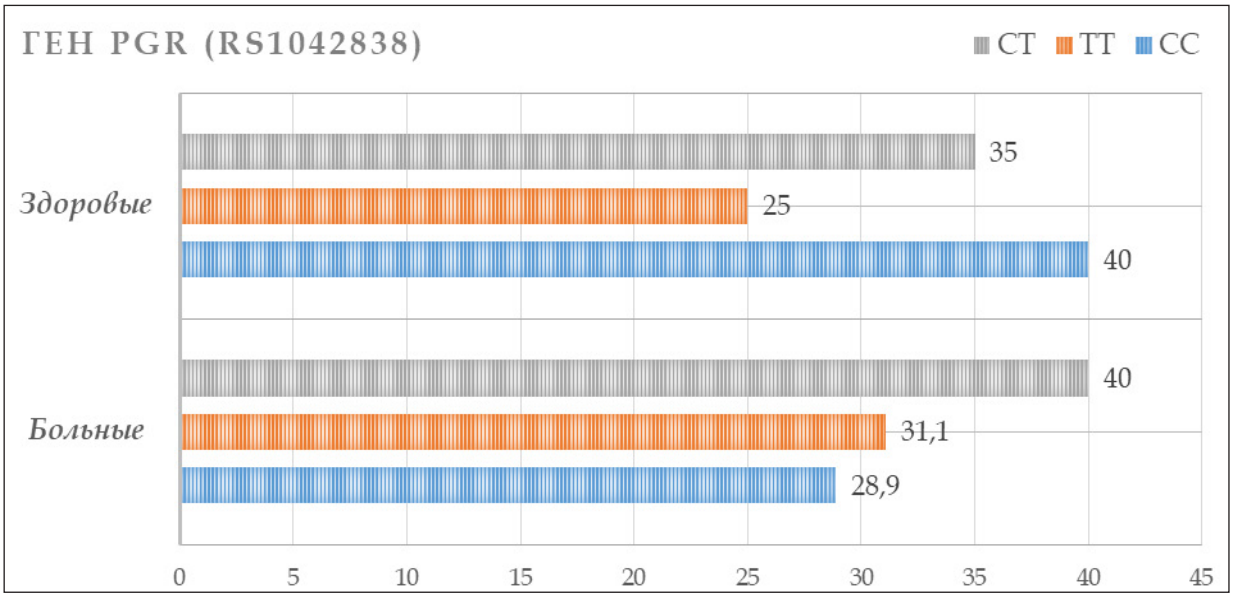


Рисунок 1. **Частота встречаемости генотипов полиморфизма гена PGR (rs1042838) у женщин РА, репродуктивного возраста (%).**

Таблица 2

Частота аллельного и генотипического варианта полиморфизма гена PGR (rs1042838) в зависимости от проявлений заболевания

Ген	Суставные проявления (n=21)	%	Внесуставные роявления (n=24)	%	Здоровые (n=20)	%
Генотипы						
CC	9	42,9	5	20,8	9	45
CT	7	33,3	10	41,7	7	35
TT	5	23,8	9	37,5	4	20
Аллели						
C	13	61,9	8	33,3	14	70
T	8	38,1	16	66,7	6	30

Таблица 3

Анализ результатов генотипирования полиморфизма гена PGR (rs1042838) по аддитивной модели теста Кохрана-Армитаджа

Ген	Суставные проявления (n=21)	%	Внесуставные проявления (n=24)	%	χ^2	p	OR	
							значение	95% CI
Генотипы								
C	9	42,9	5	20,8	0,1	0,05	1.50	0.72 – 2.23
T	7	33,3	10	41,7	0,3	0,04	0.76	0.31 – 1.93
TT	5	23,8	9	37,5	0,2	0,04	1.17	0.83 – 3.14
Аллели								
C	13	61,9	8	33,3	0,6	0,03	0.58	0.32 – 1.09
T	8	38,1	16	66,7			1.76	0.73 – 3.54

Полиморфизм гена PGR (rs1042838) показал статистически значимой ассоциации с внесуставными проявлениями, а также выявлена тенденция к увеличению риска при носительстве аллеля T.

Анализ распределения полиморфизма гена PGR (rs1042838) на соответствие закону Харди-Вайнберга дал соответствующие результаты. В частности, значения, наблюдаемые при только суставных проявлениях очень близки к теоретически ожидаемым значениям. Как показано в таблице 4, значение χ2 значительно меньше критического значения, что свидетельствует о генетическом равновесии HWE в этой группе.

Таблица 4

Соответствие распределения полиморфизма гена PGR (rs1042838) закону Харди-Вайнберга

Проявления	Аллель	(p; q)	Наблюдаемое			Ожидаемое			$\chi2$	p
			CC	CT	TT	CC	CT	TT		
Суставные проявления (n=21)	C	0,571	9	7	5	6,7	10,6	3,8	0,95	>0,05
	T	0,429								
Внесуставные проявления (n=24)	C	0,355	5	0	9	3,7	14,1	12,1	8,46	<0,01
	T	0,645								
Здоровые (n=20)	C	0,700	9	7	4	9,8	8,4	1,8	2,91	>0,05

При внесуставных проявлениях РА наблюдается выраженное отклонение от поверхности HWE. Так, вместо ожидаемого количества гомозигот CC около 5, их оказалось 9. При этом значение χ2 значительно выше критического значения, что свидетельствует о нарушении равновесия. Эта селективность указывает на

вероятность прямой связи данного полиморфизма с тяжестью клинической формы заболевания.

Несмотря на небольшое отклонение в сторону увеличения количества гомозигот TT у здоровых (ожидаемое 1,8, наблюдаемое 4), статистической значимости не достигнуто, и распределение χ2 (2,91) соответствует закону Харди-Вайнберга, что указывает на его репрезентативность для здоровой популяции.

Вывод. Таким образом, полученные результаты демонстрируют тенденцию к ассоциации генотипа TT и аллеля T с внесуставными проявлениями, что согласуется с концепцией генетической регуляции системного воспаления. Также, результаты исследования свидетельствуют о клинической и прогностической значимости полиморфизма гена PGR (rs1042838) у пациенток с РА. С точки зрения патогенеза, полиморфизм может модифицировать нарушению гормонального фона, в частности женских половых гормонов.

Использованная литература

1. Alpízar-Rodríguez D. et al. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2017. – T. 56. – №. 8. – C. 1254-1263.

2. Cutolo M., Straub R. H. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art //Nature Reviews Rheumatology. – 2020. – T. 16. – №. 11. – C. 628-644.

3. Diep C. H., Ahrendt H., Lange C. A. Progesterone induces progesterone receptor gene (PGR) expression via rapid activation of protein kinase pathways required for cooperative estrogen receptor alpha (ER) and progesterone receptor (PR) genomic action at ER/PR target genes //Steroids. – 2016. – T. 114. – C. 48-58.

4. Raine C., Giles I. What is the impact of sex hormones on the pathogenesis of rheumatoid arthritis? //Frontiers in medicine. – 2022. – T. 9. – C. 909879

5. Rakhimova M. B., Akhmedov K.S., Rakhimova O. A. Association of PTPN22 rs2476601 (1858C> T) polymorphism with susceptibility and disease activity in rheumatoid arthritis: A case-control study from uzbekistan //IMRAS. – 2026. – T. 9. – №. 4. – C. 65-74.

6. Straub R. H., Dufner B., Rauch L. Proinflammatory α-adrenergic neuronal regulation of splenic IFN-γ, IL-6, and TGF-β of mice from day 15 onwards in arthritis //Neuroimmunomodulation. – 2020. – T. 27. – №. 1. – C. 58-68.

7. Yücel E. N., Ayaz F. Role of macrophages and dendritic cells in autoimmune diseases: a specific focus on tumor necrosis factor targeting therapies against rheumatoid arthritis //Molecular Biology Reports. – 2026. – T. 53. – №. 1. – C. 413.

8. Коновалов К. М. и др. Оценка активности иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите–клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19 //Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2025. – №. 1. – С. 49-58.

9. Насонов Е. Л., Авдеева А. С., Дибров Д. А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания //Научно-практическая ревматология. – 2023. – Т. 61. – №. 3. – С. 276-291.

10. Фролова Н. И., Белокриницкая Т. Е. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности //Гинекология. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 9-16.

РЕЗЮМЕ
PGR ГЕНИНГ RS1042838 ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ РЕВМАТОИД АРТРИТИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДАГИ АҲАМИЯТИ

Салимова Гулмира Холмурадовна - orcid.org/0009-0005-3053-4876

Ташкентский Государственный медицинский университет
salimova.doc@inbox.ru

Таянч сўзлар: *ревматоид артрит, аёллар, PGR P генининг rs1042838 полиморфизми*

Репродуктив ёшдаги РА билан оғриган аёлларда олинган натижалар ТТ генотипи ва Т аллелининг бўғимдан ташқари кўринишлар билан ассоциацияланиш тенденциясини кўрсатади, бу тизимли яллиғланишнинг генетик бошқарилиши концепциясига мос келади. Шунингдек, тадқиқот натижалари РА билан оғриган беморларда ПГР гени рс1042838 полиморфизмининг клиник ва прогностик аҳамиятини кўрсатади. Патогенези нуқтаи назаридан полиморфизм гормонал фоннинг, хусусан, аёллар жинсий гормонларининг бузилишига олиб келиши мумкин.

SUMMARY
THE SIGNIFICANCE OF THE RS1042838 POLYMORPHISM OF THE PGR GENE IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Gulmira Kholmuradovna Salimova - orcid.org/0009-0005-3053-4876

Tashkent State Medical University
salimova.doc@inbox.ru

Keywords: *rheumatoid arthritis, women, polymorphism rs1042838 of the PGR gene.*

The results obtained in women with RA of reproductive age demonstrate a trend toward the association of the TT genotype and T allele with non-articular manifestations, which aligns with the concept of genetic regulation of systemic inflammation. Additionally, the study results indicate the clinical and prognostic significance of the rs1042838 PGR gene polymorphism in RA patients. From a pathogenetic perspective, polymorphism can lead to disorders of the hormonal background, particularly female sex hormones.

UO‘K: 616.36-002:577.1

O‘TKIR ALKOGOLLI GEPATITDA BIOKIMYOVIY KO‘RSATKICHLARGA PROBIOTIK TERAPIYANING SAMARADORLIGI

Seit-Asan Lenara Serverovna[1] - 0009-0007-8196-4686,
Umarova Gulbakhor Bazarbayevna[2] - 0000-0002-6066-7179,
Muxammadaliyeva Farangizxon Mirzaraxmon qizi[2] - 0009-0001-9153-0992

“Yangi O‘zbekiston” universiteti huzuridagi Ilg‘or tadqiqotlar instituti[1],
O‘zbekiston Milliy universitet[2]
l.sietasan@newuu.uz*, *gulbahorumarova1967@gmail.com

Kalit so‘zlar: *jigar patologiyasi, gepatotsitlar, biokimyoviy ko‘rsatkichlar, fermentlar, oqsil almashinuvi, oksidlovchi stress, lipidlarning peroksidlanishi, antioksidant tizim*

Kirish. Jigar organizmning markaziy metabolik organi bo‘lib, uglevod, lipid va oqsil almashinuvi, plazma oqsillari sintezi, safro hosil bo‘lishi, ksenobiotiklar biotransformatsiyasi hamda antioksidant himoya jarayonlarida ishtirok etadi. Shu sababli gepatotsitlarning toksik shikastlanishi faqat mahalliy o‘zgarish bilan cheklanmay, butun organizm gomeostaziga ta’sir ko‘rsatadi. Alkogolga bog‘liq jigar shikastlanishi steatozdan boshlanib, yallig‘lanish, steatogepatit, fibroz va sirrozga qadar rivojlanishi mumkin. Ushbu patologik zanjirda etanolning bevosita toksik ta’siri, uning atsetaldegidga aylanishi, hujayra redoks holatining o‘zgarishi, reaktiv kislorod shakllarining ortishi va immun-yallig‘lanish mexanizmlari o‘zaro bog‘liq holda ishtirok etadi [1,2].

Etanol gepatotsitlarda asosan alkogoldegidrogenaza orqali atsetaldegidga oksidlanadi. Keyingi bosqichda aldehiddegidrogenaza atsetaldegidni atsetatga aylantiradi. Har ikki jarayonda NADH hosil bo‘lishi ortib, NAD+/NADH nisbatining pasayishi kuzatiladi. Natijada yog‘ kislotalarining β-oksidlanishi susayadi, lipogenez va triglitseridlar to‘planishi kuchayadi. Yuqori doza va takroriy etanol ta’sirida CYP2E1 tizimining faollashuvi reaktiv kislorod shakllari hosil bo‘lishini kuchaytirib, membrana fosfolipidlarining peroksidlanishiga olib keladi [2,3]. Oksidlovchi stress alkogolli jigar shikastlanishining asosiy patobiokimyoviy bo‘g‘inlaridan biridir. Erkin radikallar ko‘p to‘yinmagan yog‘ kislotalariga ta’sir etib, lipid peroksidlanishning zanjirli reaksiyalarini boshlaydi. Ushbu jarayonning ikkilamchi mahsulotlaridan biri malondialdegid bo‘lib, uning to‘qimadagi miqdori membrana oksidlovchi shikastlanishining amaliy biomarkeri sifatida qo‘llanadi. MDA oqsil va nuklein kislotalar bilan ham reaksiyaga kirishib, hujayra funksiyasining yanada buzilishiga hissa qo‘shishi mumkin [1].

Jigar hujayralari shikastlanishida aminotransferazalar alohida diagnostik ahamiyatga ega. ALT ko‘proq gepatotsit sitoplazmasi bilan bog‘liq bo‘lib, hujayra membranasi yaxlitligi buzilganda qon oqimiga chiqadi. AST esa sitoplazmatik fraksiya bilan bir qatorda mitoxondrial fraksiyaga ham ega. Shu sababli alkogol

toksikligi sharoitida AST ning o‘zgarishi mitoxondrial zararlanish komponentini ham aks ettirishi mumkin. ALT va AST ni MDA hamda antioksidant fermentlar bilan birgalikda baholash sitoliz va oksidlovchi stressni kompleks tavsiflash imkonini beradi [3].

Antioksidant himoya tizimida katalaza vodorod peroksidni suv va molekulyar kislorodga parchalab, peroksidning toksik miqdorda to‘planishiga qarshi turadi. Etanol metabolizmi fonida ROS va H_2O_2 hosil bo‘lishining ortishi katalaza tizimiga yuklamani oshiradi. Antioksidant himoya imkoniyatlari prooksidant jarayonlarni kompensatsiya qila olmaganda MDA ko‘payishi va katalaza faolligi pasayishi bir vaqtda kuzatilishi mumkin. Bunday yo‘nalishdagi o‘zgarishlar oksidlovchi stressning chuqurlashganini ko‘rsatadi.

So‘nggi yillarda alkogolli jigar kasalligi patogenezini tushuntirishda ichak–jigar o‘qi konsepsiyasiga katta e’tibor qaratilmoqda. Ichak va jigar anatomik hamda funksional jihatdan portal qon aylanishi orqali uzviy bog‘langan. Ichak mikrobiotasining metabolitlari, bakterial komponentlar va oziq moddalari portal vena orqali jigarga keladi. Etanol ichak epitelial to‘sig‘i yaxlitligini buzishi, disbiozni kuchaytirishi va lipopolisaxarid kabi bakterial komponentlarning portal oqimga o‘tishini oshirishi mumkin. LPS Kupffer hujayralaridagi Toll-like retseptorlar orqali yallig‘lanish signallarini faollashtirib, sitokinlar va ROS hosil bo‘lishini kuchaytiradi [4,5].

Probiotik yondashuv ichak mikrobiotasini modulyatsiya qilish orqali ushbu patologik zanjirning ayrim bo‘g‘inlariga ta’sir etishi mumkin. Lactobacillus va Bifidobacterium vakillariga asoslangan probiotiklar ichak to‘sig‘i funksiyasini qo‘llab-quvvatlashi, endotoksin translokatsiyasini kamaytirishi va yallig‘lanish yuklamasini susaytirishi haqidagi ma’lumotlar mavjud. Eksperimental alkogolli jigar shikastlanishida probiotik qo‘llash biokimyoviy markerlarning yaxshilanishi bilan kechishi mumkinligi ko‘rsatilgan [6,7].

Shu nuqtai nazardan, etanol chaqirgan jigar shikastlanishida ALT, AST, MDA va katalaza kabi bir-birini to‘ldiruvchi markerlarni bir tajriba dizaynida baholash, shuningdek probiotik terapiya fonidagi o‘zgarishlarni solishtirish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega. Tadqiqotning maqsadi o‘tkir alkogolli gepatit chaqirilgan kalamushlarda jigar patologiyasining biokimyoviy ko‘rsatkichlarini aniqlash va probiotik aralashmasining ushbu o‘zgarishlarga ta’sirini baholashdan iborat.

Material va usullar. Tadqiqot laboratoriya sharoitida tana vazni 200–250 g bo‘lgan jinsiy yetuk oq erkak kalamushlarda olib borildi. Hayvonlar tajriba oldidan akklimatizatsiyadan o‘tkazildi va tasodifiy tanlash prinsipi asosida eksperimental guruhlarga ajratildi. Kalamushlar polipropilen qafaslarda, steril yog‘och qirindili to‘shamada, 12 soat yorug‘lik/12 soat qorong‘ilik rejimida va 25±2°C haroratda saqlandi. Suv va standart laboratoriya ozuqasi erkin berildi. Tajribada intakt, fiziologik eritma yuborilgan nazorat, alkogolli gepatit va alkogolli gepatit + probiotik guruhlari shakllantirildi. O‘tkir alkogolli gepatit modeli oq erkak kalamushlarga 40% etanolni 7 g/kg dozada 7 kun davomida intragastrik yuborish orqali yaratildi. Probiotik preparat etanol fonida intragastrik usulda qo‘llanildi. Tajriba yakunida biologik materiallar olinib, qon plazmasida ALT, AST va katalaza faolligi, jigar to‘qimasida MDA miqdori aniqlandi. Manba hujjatda natijalar n=3 va M±m ko‘rinishida berilgan. ALT faolligi kinetik usulda baholandi. ALT ishtirokida L-ala-

nin va α-ketoglutaratdan glutamat hamda piruvat hosil bo‘ladi. Hosil bo‘lgan piruvat laktatdegidrogenaza ishtirokida laktatga aylanish jarayonida NADH sarflanishi bilan bog‘langan. NADH optik zichligining vaqt birligidagi kamayishi 340 nm da fotometrik qayd etilib, ALT faolligiga proporsional deb qabul qilindi. Hisoblash uchun ALT (U/L)=ΔAbs/min×1750 ifodasi qo‘llanildi.

AST faolligi ham fermentativ kinetik prinsip asosida qon plazmasida aniqlandi. Aminotransferaza faolligini baholash gepatotsitlarning sitoplazmatik va mitoxondrial komponentlari shikastlanish darajasini qiyoslash imkonini berdi. ALT va AST qiymatlari U/L da ifodalandi. Jigar to‘qimasidagi MDA tiobarbitur kislotasi bilan reaksiyaga asoslangan usul yordamida aniqlandi. Jigar to‘qimasidan 1:9 nisbatda sovuq KCl eritmasida gomogenat tayyorlandi. 0,5 ml gomogenatga 2,5 ml 20% trixlorsirka kislotasi va 1,0 ml 0,8% tiobarbitur kislotasi qo‘shilib, namunalar 100°C suv hammomida 10 daqiqa qizdirildi. Sovutilgach 3000 ayl/min tezlikda sentrifugalanib, supernatantning optik zichligi 532 nm da o‘lchandi. MDA miqdori nmol/mg protein birliklarida ifodalandi. Ushbu yondashuv lipid peroksidlanish darajasini baholashga xizmat qildi [7]. Katalaza faolligini aniqlash vodorod peroksidining molibden tuzlari bilan rangli kompleks hosil qilishiga asoslandi. 0,1 ml yangi olingan plazma 2,0 ml 0,03% H_2O_2 eritmasiga qo‘shilib, 10 daqiqa inkubatsiya qilindi. Keyin 1,0 ml 4% ammoniy molibdat qo‘shildi. Namunalar sentrifugalanib, supernatantning optik zichligi 410 nm da nazorat namunasiga nisbatan o‘lchandi. Katalaza faolligi vodorod peroksid parchalanish darajasiga ko‘ra hisoblandi [6]. Oqsil miqdorini aniqlashda biuret reaksiyasi prinsipidan foydalanildi. Ishqoriy muhitda peptid bog‘lari Cu^{2+} ionlari bilan binafsha rangli kompleks hosil qiladi; rang intensivligi oqsil konsentratsiyasiga bog‘liq. Oqsil miqdorini hisobga olish MDA va katalaza ko‘rsatkichlarini oqsil miqdoriga nisbatan ifodalash imkonini berdi [7].

Tajriba davomida hayvonlarning umumiy fiziologik holati ham kuzatildi: tana massasi, jigar massasidagi o‘zgarish, suv va oziqa iste’moli hamda harakat faolligi qayd etildi. Ushbu kuzatuvlar biokimyoviy markerlar bilan birga eksperimental modelning shakllanganligini kompleks baholash uchun ishlatildi. Natijalar guruhlar kesimida qiyosiy tahlil qilindi. Manba hujjatda biokimyoviy qiymatlar o‘rtacha qiymat va o‘rtacha xatolik (M±m) ko‘rinishida, n=3 uchun keltirilgan. Mazkur maqolada aynan hujjatda berilgan sonli natijalar qayta ishlatildi; hujjatda aniq p-qiymatlar yoki qo‘llangan statistik test nomi ko‘rsatilmaganligi sababli statistik ahamiyat darajasi haqida qo‘shimcha xulosa kiritilmadi. Metodik jihatdan ALT va AST gepatotsellyulyar sitolizni, MDA lipid peroksidlanishini, katalaza esa antioksidant himoya holatini aks ettiradi. Shu sababli to‘rtta markerning birgalikdagi dinamikasi etanolning toksik ta’siri va probiotik terapiyaning himoya samaradorligini turli patobiokimyoviy darajalarda baholash imkonini beradi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Etanol yuborilgan hayvonlarda o‘tkir alkogolli jigar shikastlanishiga xos umumiy belgilar kuzatildi: tana massasining kamayishi, jigar massasining ortishi, suv iste’molining ko‘payishi, oziqa iste’molining pasayishi va harakat faolligining susayishi qayd etildi. Bu o‘zgarishlar etanolning umumiy toksik ta’siri va metabolik buzilishlar fonida jigar shikastlanishi shakllanganligini ko‘rsatdi. Intakt

hayvonlarda ALT 32,4±2,1 U/L va AST 148,6±12,4 U/L bo‘ldi. Fiziologik eritma yuborilgan nazorat guruhida mos ravishda 33,1±2,4 va 151,2±13,1 U/L qayd etildi. Nazorat va intakt qiymatlarning yaqinligi intragastrik manipulyatsiyaning o‘zi transaminazalar faolligiga sezilarli yo‘nalishdagi ta’sir ko‘rsatmaganini ko‘rsatadi. Alkogolli gepatit guruhida ALT 78,6±6,8 U/L gacha oshdi. Bu nazoratdagi 33,1 U/L ga nisbatan taxminan 2,4 barobar yuqori. AST 242,4±18,7 U/L ga yetib, nazoratdagi 151,2 U/L ga nisbatan qariyb 1,6 barobar oshdi. Ushbu parallel ko‘tarilish gepatotsit membranalari yaxlitligi buzilishi va hujayra ichki fermentlarining qon oqimiga chiqishini ko‘rsatadi. Probiotik qo‘llangan guruhda ALT 41,8±4,2 U/L, AST esa 167,9±14,3 U/L gacha pasaydi. Alkogolli gepatit guruhiga nisbatan ALT qariyb 46,8%, AST esa 30,7% ga kamaydi. Qiymatlar intakt darajaga to‘liq qaytmagan bo‘lsa-da, nazorat ko‘rsatkichlariga yaqinlashish yo‘nalishi probiotik fonida gepatotsellyulyar shikastlanishning susayganini ko‘rsatadi.

Jigar to‘qimasida MDA miqdori intakt guruhda 1,85±0,12 nmol/mg protein, fiziologik eritma yuborilgan nazoratda esa 1,92±0,15 nmol/mg proteinni tashkil etdi. Alkogolli gepatit guruhida MDA 4,85±0,32 nmol/mg protein gacha oshdi. Nazoratga nisbatan bu qariyb 2,5 barobar ko‘payishni anglatadi va lipid peroksidlanish jarayonining keskin faollashganini ko‘rsatadi. Probiotik berilgan guruhda MDA 2,65±0,21 nmol/mg protein gacha pasaydi. Alkogolli gepatit guruhiga nisbatan kamayish taxminan 45,4% ni tashkil etdi. Ushbu natija probiotik qo‘llash fonida oksidlovchi shikastlanish intensivligi pasayganini ko‘rsatadi. MDA intakt qiymatdan yuqori qolganligi esa oksidlovchi stressning to‘liq bartaraf etilmaganini bildiradi. Katalaza faolligi intakt guruhda 58,4±3,6 U/mg protein, nazorat guruhida 57,9±4,1 U/mg protein bo‘ldi. Alkogolli gepatitda ko‘rsatkich 32,7 U/mg protein gacha pasayib, intakt qiymatga nisbatan taxminan 44% kamaydi. Bu holat etanol metabolizmi fonida H_2O_2 va boshqa ROS ko‘payishi, antioksidant tizimning zo‘riqishi hamda uning funksional zaxiralari kamayishi bilan mos keladi.

Probiotik guruhida katalaza 49,2±3,2 U/mg protein gacha tiklandi. Bu alkogolli gepatit guruhiga nisbatan qariyb 50% yuqori ko‘rsatkichdir. Katalaza intakt darajaga to‘liq yetmagan bo‘lsa ham, MDA ning pasayishi bilan bir vaqtda uning tiklanishi prooksidant–antioksidant muvozanatning ijobiy tomonga siljiganini ko‘rsatadi. Umumiy natijalar bir yo‘nalishdagi patobiokimyoviy zanjirni ko‘rsatadi: etanol → gepatotsellyulyar shikastlanish va ROS hosil bo‘lishining ortishi → lipid peroksidlanish kuchayishi → MDA ko‘payishi va antioksidant himoya susayishi → ALT va AST ning qon plazmasiga chiqishi. Probiotik qo‘llanganda esa transaminazalar va MDA kamayib, katalaza faolligi tiklanish yo‘nalishini namoyon qildi.

Olingan natijalar etanolning yuqori dozadagi takroriy intragastrik ta’siri jigar hujayralarida sitolitik va oksidlovchi shikastlanishni shakllantirishini ko‘rsatadi. Etanol metabolizmining ADH va CYP2E1 yo‘llari atsetaldegid va ROS hosil bo‘lishi bilan kechadi. Atsetaldegid makromolekulalar bilan adduktlar hosil qilishi, CYP2E1 esa oksidlovchi yuklamani kuchaytirishi mumkin. Shu sababli transaminazalar oshishi, MDA ko‘payishi va katalaza pasayishi bir-birini to‘ldiruvchi hodisalar sifatida talqin qilinadi [1–3]. ALT ning 32,4±2,1 U/L dan 78,6±6,8 U/L gacha oshishi gepatotsit sitoplazmatik membranasi shikastlanganini ko‘rsatadi. AST ning 148,6±12,4

U/L dan 242,4±18,7 U/L gacha ortishi esa sitoplazmatik o‘zgarishlar bilan bir qatorda mitoxondrial komponentning ham ishtirok etishi mumkinligini ko‘rsatadi. Alkogolli jigar kasalligi patogenezida mitoxondrial disfunksiya, redoks muvozanatning o‘zgarishi va ROS ortishi muhim o‘rin tutishi adabiyotlarda keng yoritilgan [2,3]. MDA ning 4,85±0,32 nmol/mg protein gacha ko‘tarilishi etanol ta’sirida membrana lipidlarining oksidlovchi parchalanishi kuchayganini ko‘rsatadi. Lipid peroksidlanish mahsulotlari membrana suyuqligi, ion transporti va membranaga bog‘liq ferment tizimlariga salbiy ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Shu nuqtai nazardan MDA ko‘payishi ALT va AST ning oshishi bilan biologik jihatdan uyg‘un: membrana oksidlovchi shikastlanishi kuchaygan sari sitoliz markerlarining qonga chiqishi uchun sharoit yuzaga keladi [1]. Katalaza faolligining 58,4±3,6 dan 32,7 U/mg protein gacha pasayishi antioksidant himoya tizimining etanol chaqirgan prooksidant yuklamani to‘liq kompensatsiya qila olmaganini ko‘rsatadi. MDA ning oshishi va katalazaning kamayishi qarama-qarshi yo‘nalishda kechishi oksidlovchi stress modelini qo‘llab-quvvatlaydi. Biroq ushbu ishda korrelyatsiya koeffitsienti hisoblanmaganligi sababli, ular o‘rtasidagi statistik korrelyatsiya haqida qat’iy xulosa chiqarish mumkin emas. Probiotik qo‘llanganda kuzatilgan o‘zgarishlar alohida e’tiborga loyiq. ALT ning 41,8±4,2 U/L va AST ning 167,9±14,3 U/L gacha kamayishi gepatotsit membranalari va hujayra ichki tuzilmalariga tushadigan shikastlovchi yuklama pasayganini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, MDA ning 2,65±0,21 nmol/mg protein gacha kamayishi oksidlovchi membrana shikastlanishi susayganini, katalazaning 49,2±3,2 U/mg protein gacha tiklanishi esa antioksidant himoya imkoniyatlari yaxshilanganini ko‘rsatadi. Ushbu ijobiy dinamika ichak–jigar o‘qi konsepsiyasi bilan izohlanishi mumkin. Alkogol ichak mikrobiotasi tarkibini o‘zgartirib, epitelial to‘siq o‘tkazuvchanligini oshirishi mumkin. Natijada LPS portal qon oqimi orqali jigarga ko‘proq yetib kelib, Kupffer hujayralari va yallig‘lanish signal yo‘llarini faollashtiradi. Yallig‘lanish va oksidlovchi stress bir-birini kuchaytirib, gepatotsit shikastlanishini chuqurlashtiradi [4,5]. Probiotiklarning potensial himoya mexanizmi ichak mikrobiotasining muvozanatini qo‘llab-quvvatlash, ichak to‘sig‘i yaxlitligini yaxshilash, bakterial endotoksin translokatsiyasini kamaytirish va yallig‘lanish mediatorlari hosil bo‘lishini susaytirish bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Eksperimental tadqiqotlarda kompleks probiotikning alkogol chaqirgan jigar shikastlanishini kamaytirishi, ichak mikrobiotasini modulyatsiya qilishi va ichak to‘sig‘ini saqlashi ko‘rsatilgan [6]. Gut mikrobiotasining alkogolga bog‘liq jigar kasalligidagi roli haqidagi zamonaviy ma’lumotlar ham ushbu mexanistik talqinni qo‘llab-quvvatlaydi [7].

Shu bilan birga, natijalarni talqin qilishda tadqiqotning cheklovlarini hisobga olish zarur. Manba hujjatda har bir guruh uchun n=3 ko‘rsatilgan; bu kichik tanlanma biologik variabellikni to‘liq aks ettirish imkoniyatini cheklaydi. Shuningdek, aniq statistik test va p-qiymatlar berilmagan. Probiotikning shtamm tarkibi va dozasi haqidagi batafsil ma’lumot maqola uchun yetarli darajada ko‘rsatilmagan. Ichak mikrobiotasi tarkibi 16S rRNK sekvenslash yoki boshqa molekulyar usul bilan bevosita miqdoriy tahlil qilinmaganligi sababli, probiotikning ichak–jigar o‘qi orqali ta’siri bu tajribada mexanistik jihatdan bilvosita xulosa hisoblanadi. Kelgusidagi tadqiqotlarda hayvonlar sonini

oshirish, probiotik shtammlar va dozasini aniq standartlashtirish, gistologik tekshiruv, GSH, SOD, TNF-α, IL-6, LPS kabi markerlarni qo‘shish, ichak o‘tkazuvchanligi hamda mikrobiota tarkibini bevosita baholash maqsadga muvofiq. Bu probiotik terapiyaning gepatoprotektiv ta’sirini yanada ishonchli va mexanistik darajada asoslash imkonini beradi.

Xulosa. Jigarning funksional holatini baholashda bitta biokimyoviy ko‘rsatkich bilan cheklanish yetarli emas. Aminotransferazalar, ishqoriy fosfataza, bilirubin, umumiy oqsil va uning fraksiyalari kabi ko‘rsatkichlarni lipidlar peroksidlanishi hamda antioksidant tizim holatini aks ettiruvchi markerlar bilan birgalikda o‘rganish jigardagi patologik o‘zgarishlarni kompleks tavsiflash imkonini beradi. Bunday yondashuv gepatotsitlarning shikastlanish darajasi, jigarning sintetik funksiyasi va hujayralarning oksidativ holati haqida kengroq ma’lumot olishga xizmat qiladi. Jigar patologiyalarida biokimyoviy jarayonlarni kompleks o‘rganish kasallikning patogenetik mexanizmlarini tushunishda muhim ahamiyatga ega. Fermentativ, metabolik va antioksidant ko‘rsatkichlarni birgalikda baholash jigarning funksional holatini yanada to‘liq tavsiflash, patologik jarayonlarning rivojlanish xususiyatlarini aniqlash va istiqbolda diagnostik hamda profilaktik yondashuvlarni takomillashtirish uchun ilmiy asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Albano E. Oxidative mechanisms in alcoholic liver disease. Free Radical Biology and Medicine. 2006;41(4):669–678.

2. Cederbaum A.I. Alcohol metabolism. Clinics in Liver Disease. 2012;16(4):667–685.

3. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology. 2011;141(5): 1572–1585.

4. Szabo G. Gut–liver axis in alcoholic liver disease. Hepatology. 2015;62(6):1824–1833.

5. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., et al. The gut–liver axis and the intersection with the microbiome. Journal of Hepatology. 2018;68(2):203–215.

6. Liu H., Kang X., Yang X., et al. Compound probiotic ameliorates acute alcoholic liver disease in mice by modulating gut microbiota and maintaining intestinal barrier. Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2023;15(1):185–201.

7. Li W., Gao W., Yan S., Yang L., Zhu Q., Chu H. Gut microbiota as emerging players in the development of alcohol-related liver disease. Biomedicines. 2024;13(1):74.

РЕЗЮМЕ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОСТРОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Сеит-Асан Ленара Серверовна[1], Умарова Гульбахор Базарбаевна[2], Мухаммадалиева Фарангизхон Мирзарахмон кизи[2]

Институт передовых исследований при Университете «Новый Узбекистан»[1], Национальный университет Узбекистана[2]

l.sietasan@newuu.uz, gulbahorumarova1967@gmail.com

Ключевые слова: *патология печени, гепатоциты, биохимические показатели, ферменты, белковый обмен, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.*

Актуальность. Поражение печени, вызванное этанолом, сопровождается нарушением функции гепатоцитов, усилением окислительного стресса и перекисного окисления липидов. Оценка биохимических показателей и состояния антиоксидантной системы позволяет комплексно характеризовать степень повреждения печени и эффективность пробиотической терапии.

Цель исследования. Определить биохимические показатели поражения печени при остром алкогольном гепатите и оценить влияние пробиотической терапии на выявленные изменения.

Результаты. У животных с острым алкогольным гепатитом активность АЛТ повысилась до 78,6±6,8 Ед/л, АСТ – до 242,4±18,7 Ед/л, а содержание МДА в ткани печени – до 4,85±0,32 нмоль/мг белка. Активность каталазы снизилась до 32,7 Ед/мг белка. На фоне пробиотической терапии АЛТ снизилась до 41,8±4,2 Ед/л, АСТ – до 167,9±14,3 Ед/л, МДА – до 2,65±0,21 нмоль/мг белка, тогда как активность каталазы повысилась до 49,2±3,2 Ед/мг белка.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF PROBIOTIC THERAPY ON BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS

Seit-asan Lenara Serverovna[1], Umarova Gulbakhor Bazarbayevna[2], Mukhammadaliyeva Farangizkhon Mirzarakhmon kizi[2]

Institute for Advanced Studies, New Uzbekistan University[1], National University of Uzbekistan[2]

l.sietasan@newuu.uz, gulbahorumarova1967@gmail.com

Keywords: *liver pathology, hepatocytes, biochemical parameters, enzymes, protein metabolism, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant system.*

Objective. Ethanol-induced liver injury is associated with impaired hepatocyte function, increased oxidative stress, and enhanced lipid peroxidation. Assessment of biochemical parameters and the antioxidant system provides a comprehensive characterization of liver injury and the effects of probiotic therapy.

Material and methods. To determine biochemical indicators of liver injury in acute alcoholic hepatitis and to evaluate the effects of probiotic therapy on the identified changes.

Results. In animals with acute alcoholic hepatitis, ALT activity increased to 78.6±6.8 U/L, AST activity to 242.4±18.7 U/L, while hepatic MDA content increased to 4.85±0.32 nmol/mg protein. Catalase activity decreased to 32.7 U/mg protein. Following probiotic therapy, ALT decreased to 41.8±4.2 U/L, AST to 167.9±14.3 U/L, and MDA to 2.65±0.21 nmol/mg protein, whereas catalase activity increased to 49.2±3.2 U/mg protein.

УЎК: 616.36-004: 616.149-008.341.1: 616-085

ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА С НЕГИЗИДА РИВОЖЛАНГАН ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ГПС НИНГ КЛИНИК СИМПТОМЛАР НАМОЁН БЎЛИШИГА ТАЪСИРИ: МУОЛАЖАГАЧА БЎЛГАН ДАВР ТАҲЛИЛИ

Тиллабаев-Нисиббило Абдурахмон ўғли,
Жўраева Мохигул Азимжановна - https://orcid.org/0000-0002-8338-1122,
Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи - https://orcid.org/0000-0001-7611-2285,
Козимжонова Мумтозбегим Рустамбек кизи

Андижон давлат тиббиёт институти
tillaboyev12@gmail.com

Калит сузлар: *жигар циррози, гепатопульмонал синдром, гипоксия, Чайлд-пью шкаласи.*

Гепатопульмонал синдром (ГПС) жигар касалликларида ўпка фаолиятининг бузилиши билан кузатилган оғир ва кенг тарқалган асоратдир. Бунда жигар фаолитининг бузилиши ёки портал гипертензия, ўпка қон томирларнинг вазодилятацияси ва иккиламчи артериал гипоксемия каби триада кузатилади. Турли тадқиқотларда тарқалиши 4% дан 47% гача ўзгариши аниқланган. ГПС билан икки йилдан беш йилгача назоратда турган беморларнинг ўлим хавфи 41% бўлиши мумкин. ГПС энг кенг тарқалган симптомлардан бу хонсираш бўлса-да, кўп холатларда асосан ассимптомсиз кечиши мумкин. **Тадқиқотнинг мақсади:** Вирус этиологияли (гепатит В ва HCV вируслилари негизида ривожланган) жигар циррозида гепатопулмонал синдром хусусиятларини ўрганиш ҳамда ўпка дисфункциясини эрта ташхислаш ва комплекс муолажалар таъсирини баҳолаш. **Тадқиқотнинг вазифаси:**HBV ва HCV вирусли жигар циррозида ГПС қондаги гипоксиянинг оғирлик даражасини Чайлд- Пью шкаласи билан ўзаро боғлиқликни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти. Ушбу мақсадда жигар циррозига чалинган 80 нафар HBV ва HCV вирусли жигар циррози билан беморлар олинган ва уларда веноз қони, унинг зардоби, сўлаги умумий, иммун ҳамда биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқот натижасида вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда кузатилган гепатопулмонал синдроми жигар циррозининг Чайлд-Пью шкаласи бўйича оғирлик даражаси ортган сари қондаги гипоксиянинг ортиши исботланди.

Мавзунинг долзарблиги: Гепатопульмонал синдром (ГПС) жигар касалликларида ўпка фаолиятининг бузилиши билан кузатилган оғир ва кенг тарқалган асоратдир. Бунда жигар фаолитининг бузилиши ёки портал гипертензия, ўпка қон томирларнинг вазодилятацияси ва иккиламчи артериал гипоксемия каби триада кузатилади. Турли тадқиқотларда тарқалиши 4%

дан 47% гача ўзгариши аниқланган. ГПС билан икки йилдан беш йилгача назоратда турган беморларнинг ўлим хавфи 41% бўлиши мумкин [3]. ГПС энг кенг тарқалган симптомлардан бу хонсираш бўлса-да, кўп холатларда асосан ассимптомсиз кечиши мумкин.

Гепатопульмонал синдром- патологик жараён бўлиб оғир кечувчи сурункали жигар касалликларда кузатилади. ГПС кўпроқ жигар циррозида 9,45-42,5% холатда учрайди.[1; 2; 4; 6;7; 5]. Адабиётлардан олинган айрим маълумотларга кўра сурункали жигар циррозида кузатилган гепатопульмонал синдром 4-19 % беморларда кузатилади ва жигар трансплантациясига навбат турганлар орасида 15-20% учрайди. Ушбу патология баъзан даволанмаган сурункали гепатитларда, ўт тош касаллигининг мураккаб кечишида хам ривожланиши мумкин. Кам учрайдиган сабабларга циррозсиз учрайдиган портал гипертензия киради-дарвоза венаси тромбози, Бадди-Киари синдроми, туғма жигар фибрози бўлиши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади: Вирус этиологияли (гепатит В ва С вируслари негизида ривожланган) жигар циррозида гепатопулмонал синдром хусусиятларини ўрганиш ҳамда ўпка дисфункциясини эрта ташхислаш ва комплекс муолажалар таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифалари: В ва С вирусли жигар циррозида ГПС ташхислашда альвеоляр артериал градиент кўрсаткичларини ўзгаришларини ўрганиш

Тадқиқотнинг объекти. Ушбу мақсадда 80 нафар В ва С вирусли жигар циррози билан беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети. Беморлардан веноз қони, унинг зардоби, сўлаги умумий, иммун ҳамда биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, асбобий, лаборатор, шу жумладан биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Кузатувимиздаги В ва С вирусли жигар циррози ташхиси қўйилган беморларнинг ҳар иккала гуруҳларнинг эпидемиологик анамнез йиғилганда асосий қисмида 78% парентерал, 20% стоматологик хизматлар, 2% беморлар ўзлари билмаган холда вирусли инфекцияни ўтказган ва шу сабабли касалликнинг юқиш манбаини аниқлаш имконияти бўлмади.

Тадқиқотга 4 терапия бўлимида 2024-2025 йилларда ётиб даволанган 220 нафар сурункали жигар касалликлари мавжуд беморлар ўрганилган ва улардан В ва С вирусли жигар циррози портал гипертензияси мавжуд, коморбид ўпка ва оғир юрак касалликлари кузатилмаган 80 нафар беморлар ажратилди.

1-жадвал

Тадқиқотга киритиллган беморлар таснифи

№	Кўрсаткичлар	Сони	%
1	Эркаклар	35	43,8%
2	Аёллар	45	56,2%
3	В вирусли ЖЦ	45	56,2%
4	С вирусли ЖЦ	35	43,8%

Тадқиқотга киритилган беморлар орасида 35 нафар (43,8%) эркак ва 45 нафар (56,2%) аёл беморлар бўлган. Барчасини этиологик омил бўйича ажратганимизда В вирусли жигар циррози билан беморлар 56,2%, С вирусли жигар циррози билан беморлар 43,8% ни ташкил этди. В вирусли коинфекция мавжуд жигар циррози билан беморлар В вирусли гурухга киритилди. **Тадқиқотга жалб қилинган беморлар орасида В вирусли ЖЦ билан кўпроқ аёлларда (60%), С вирусли ЖЦ кўпроқ эркакларда (48,6%) кузатилган ва натижалар ишончли бўлган (p<0,001).** (2. жадвалга қаранг.)

2-жадвал

Жигар циррозининг этиологик омил ва ёш градацияси бўйича тақсимоти

№	Этиологик омил бўйича ЖЦ	Эркак		Аёл		Жаъми	%	Статистик меъзон, p
		n=35	%	n=45	%			
1	В вирусли ЖЦ	18	51,4	27	60	45	56,2	0,001
2	С вирусли ЖЦ	17	48,6	18	40	35	43,8	

Натижаларни тахлил қилганимизда этиологик ва жинсий омил орасида фарқ p<0,001 бўлиб статистик аҳамиятли даражада бўлган. Саралаш натижасида В вирусли ЖЦ аёллар эркакларга нисбатан, С вирусли жигар циррозида эркакларда аёлларга нисбатан кўпроқ кузатилган ва бу кўрсаткич аҳамиятли бўлган. (2. жадвалга қаранг).

3-жадвал

Вирусли ЖЦ билан беморларни ёшлар диапозони бўйича тақсимоти

№	Этиологик омил бўйича ЖЦ	18-44 ёш		45-59 ёш		60+		Жами		Статистик мезон, p
		n	%	N	%	N	%	n	%	
1	В вирусли	23	51,1	18	40	4	8,9	5	56,2	0,006
2	С вирусли ЖЦ	9	25,7	15	42,9	1	31,4	5	43,8	

Ёшлар диапозони бўйича тахлил ўтказганимизда В вирусли ЖЦ билан беморларнинг асосий қисми ёшлар 18-44 ёшлар гурухида 51,1%, 45-59 ёшли гурухда 40% ва 60 ёшдан катталарда 8,9% ташкил этди. С вирусли ЖЦ тақсимоти бошқача натижаларга эга бўлиб, буларда кўпроқ катта ёшдаги гурухларда 45-59 ёшдагилар 42,9% ва 60 ёшдан катталарда 31,4% кузатилди, бу

этиологик омилли ЖЦ ёшлар гурухида эса 25,7% беморларни ташкил этиб статистик тахлилда фарқлар ишончли бўлди.(p=0,006).(3. жавдалга қаранг).

Демак, В вирусли ЖЦ билан хасталанганлар кўпроқ ёшлар орасида кузатилган бўлсада, С вирусли ЖЦ кўпроқ каттароқ ёшли беморларда учрашини кўрсатди. Ушбу натижалар клиник ва амалий жихатдан жуда муҳим томони С вирусли жигар циррози билан беморлар этиологик омилни даволашда унча эътибор беришмайди ва касалликни янада зўрайишига жигарни жиддий зарарланишига, натижада асоратларни тез ривожланишига олиб келади.(3. жадвалга қаранг).

Ёшлар кўрсаткичи бўйича ўртача тахлил қуйидаги жадвалда келтирилган. (4. жадвалга қаранг).

4-жадвал

Этиологик омил бўйича тақсимланган беморларнинг ўртача ёши бўйича тақсимот

Кўрсаткичлар	В вирусли ЖЦ	С вирусли ЖЦ	U	p
Ёш, M±SD	45,84±9,08	54,60±11,76	346	<0,001
Ёш, Me [Q1-Q3]	44,00 [40,00-50.00]	56,00 [51,00-65,00]		
Mann–Whitney U тести бўйича p<0,001				

В вирусли ЖЦ беморларнинг ўртача ёши 45,84±9,08, С вирусли ЖЦ 54,60±11,76 ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичларни медиан қиймати бу фарқларни тасдиқлайди: В вирусли ЖЦ медиан ёши 44 бўлсада, С вирусли ЖЦ 56 ёш диапозони белгилаган. Mann–Whitney U тести бўйича p<0,001 бўлиб, икала гурух ўртасида статистик ишончли фарқ аниқланди. Тадқиқотга жалб қилинган барча 80 нафар беморларнинг клиник манзарасида кузатилган симптоматика батафсил ўрганилган. Улар орасида асосан 45% гастропатиялар, улардан 12% ўн икки бармоқли ичак эрозиялари ва яралари аниқланди. Анамнез йиғиш натижасида улардан вирусдан ташқари бошқа жигарга таъсир этувчи омиллар хам ўрганилди ва 14% эркакларда баъзида касаллик оғирлашишидан аввал спиртли ичимликлар суиъстемол қилганларини инкор этмадилар. Тадқиқотга жалб этилган В ва С вирусли жигар циррозида шикоятлар ва симптомларнинг ўзаро фарқи мавжудлиги қуйидаги жадвалда кўриб турибмиз.(5-жадвалга қаранг).

Кузатувдаги В ва С вирусли жигар циррози мавжуд гуруҳлардаги беморларнинг шикоятлари ва касалликнинг айрим ташқи белгилари берилган ва изохланган. Бунда В вирусли жигар циррози мавжуд гуруҳда қатор ҳолатларда С вирусли жигар циррози мавжуд беморларга нисбатан айрим шикоятлари ва касаллик ташқи белгилари ишончли юқори эканлиги тасдиқланди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Вирусли жигар циррози билан беморларнинг клиник симптоматикасининг ўзаро фарқи

№	Кўрсаткичлар	В вирусли ЖЦ, n=45 (%)	С вирусли жигар циррози n=35 (%)	P
1	Ўнг қовурға соҳада оғриқ ва оғирлик хисси	12 (26,7%)	24 (68,5%)	p<0,001
2	Зарда, жиғилдон қайнаши	7 (15,6 %)	7 (20 %)	p>0,05
3	Кекириш	4 (8,9%)	5 (14,2%)	P<0,05
4	Склераларнинг сарғайганлиги	30 (66,7%)	17 (48,6%)	p<0,001
5	Кўнгил айниши	15 (33,3 %)	23 (65,7%)	p<0,001
6	Қорин дам бўлиши	37 (82,2%)	26 (74,3%)	p<0,01
7	Қабзият	22 (48,9%)	19 (54,3 %)	p>0,05
8	Ичнинг мўтадил бўлмаслиги	4 (8,9%)	5 (14,3 %)	P<0,001
9	Иштаха пасайиши	40 (88,9 %)	33 (94%)	p>0,05
10	Уйқу бузилиши ва эслаш қобилиятини пасайиши	36 (80%)	22 (62,8%)	p<0,001
11	Сусткашлик	16 (35,6%)	6 (17,1%)	p<0,001
12	Дисфагия	48 (80 %)	51 (85%)	p>0,05
13	Тери ва шиллиқ қаватларнинг рангпарлиги	33 (73,3 %)	30 (85,7%)	P<0,001
14	Тери қичишиши	51 (85 %)	31(88,6%)	p>0,05
15	Терида томир юлдузчалари Мавжудлиги	38 (84,4%)	28 (80%)	P<0,001
16	Тана мушаклари атрофияси	15 (33,3%)	21 (35%)	p>0,05
17	Киндик атрофида вена томирлари варикоз кенгайиши	4 (8,9%)	5 (14,3 %)	p<0,05
18	Асцит	19 (42,2%)	12 (34,3%)	p<0,001
19	Периферик шишлар	4 (8,9%)	8 (14%)	p<0,001
20	Жигар энцефалопатияси(1,2 дар.)	8 (17,8%)	10 (28,6%)	p<0,05
21	Қизилўнгачнинг кенгайган веналаридан қон кетиш	4 (8,9%)	7 (20%)	p<0,001
22	Геморагик синдром	12 (26,7%)	13 (37,1%)	p<0,001
23	Яққол намоён бўлган холсизлик	20 (44,4%)	18 (51,4%)	p<0,01

Иккала гуруҳдаги В ва С вирусли жигар циррози билан беморларнинг мос равишда 26,7% ва 68,5% ўнг қовурға соҳада оғриқ ва оғирлик хиссига шикоят қилдилар. Бунда сурункали гепатит С негизида ривожланган жигар циррози мавжуд беморларда ушбу шикоятлар биринчи гуруҳга нисбатан 2,6 маротаба кўп учради ва фарқлар ишончли бўлди (p<0.001). Шунингдек, зарда (жиғилдон қайнаши) (мос равишда 15,6% ва 20%), кекириш (мос равишда 8,9 % ва 14,2%) каби шикоятлар қолган шикоятларга нисбатан камроқ кузатилди ва фарқлар ишончли бўлди (p<0.05). Склераларнинг сарғайиши иккала гуруҳда мос равишда 66,7% ва 48,6% беморларда кузатилди ҳамда фарқлар юқори ишончли бўлди (p<0.001). Жигар циррози сурункали гепатит С негизида ривожланган беморларда кўнгил айниши 65,7% ҳолатларда аниқланиб биринчи гуруҳга нисбатан 2 маротаба (33,3%) юқори бўлди (p<0.01). Ундан ташқари В вирусли жигар циррози мавжуд беморларда 82,2 % қорин дам бўлиши, иккинчи гуруҳда эса ушбу шикоятлар мос равишда 74,3 % ни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ўзаро солиштирилганда фарқлар ишончли бўлди (p<0.01). Уйқу бузилиши ва эслаш қобилиятининг пасайиши иккала гуруҳда мос равишда 80% ва 62,8% беморларда кузатилди ва В вирусли жигар циррозида унинг С вирусли ЖЦ гуруҳдагиларга нисбатан фарқлар юқори ишончли бўлди (p<0.001). Биринчи гуруҳ беморларда 35,6% ҳолатда сусткашлик кузатилиб, иккинчи гуруҳ беморларга (17,1%) нисбатан 2 маротаба юқори бўлди ва юқори ишончли фарқ аниқланди (p<0.001).

Юқоридагилар билан бир қаторда ҳар иккала гуруҳ беморлда ҳам дисфагия (мос равишда 80% ва 85%), тери ва шиллиқ қаватларининг рангпарлиги (мос равишда 73,3% ва 85,7%), тери қишишиши (мос равишда 85 % ва 88,6%) ва унда томир юлдузчалари мавжудлиги (мос равишда 84,4% ва 80%) каби шикоятлар беморларда кузатилди ва улар орасидаги фарқлар ишончли бўлмади (p>0.05).

Беморларда асцитик синдром ва яққол намоён бўлган холсизлик мос равишда 42,2% ва 44,4% В вирусли жигар циррозида, унинг С шаклида эса ушбу белгилар 34,3 % ва 51,4% учраш нисбатан эхтимоли пастлиги кўрсатилган ва фарқлар кузатилди. (p<0,01). Ушбу олинган маълумотлар адабиётларда берилган маълумотлар билан мос келиши кузатилган.

Хулоса қилсак ўтказилган солиштирма таҳлил ўрганилган В ва С вирусли жигар циррозларида аксарият ҳолларда беморларнинг шикоятлари ва айрим ташқи клиник белгилари бир биридан ишончли фарқ қилмаслигини тасдиқлайди. Шу билан бир қаторда ўнг қобирга ёйи остидаги оғриқ ва оғирлик (68,5%), кўнгил айниш (65,7%), иштахасизлик (94%) кўпроқ С вирусли жигар циррозида, склераларнинг сарғайиши (66,7%), сусткашлик (35,6%) ва асцит (42,2%) В вирусли жигар циррозида кўпроқ кузатилиб биз олган натижалар адабиётлардаги маълумотларга мос келди.

Адабиётлар:

1. Cárdenas Ramírez B, Padilla-Machaca PM, Mantilla Cruzatti O, Rivera Romaní J, Rondón Leyva C, Chaman Ortiz JC. [Hepatopulmonar syndrome and liver transplantation: experience in the transplantation department of the Guillermo

Almenara Irigoyen National Hospital - EsSalud]. *Rev Gastroenterol Peru*. (2018) 38:242–7.;

2. Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, Epifanio M, Melere MU, Ferreira CT, et al. Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2019) 31:10–5. doi: 10.1097/MEG.0000000000001207;

3. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature. J Clin Transl Hepatol. 2016 Mar 28;4(1):47-53. doi: 10.14218/JCTH.2015.00044. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27047772; PMCID: PMC4807143.

4. Folador L, Torres FS, Zampieri JF, Machado BC, Knorst MM, Gazzana MB. Hepatopulmonary syndrome has low prevalence of pulmonary vascular abnormalities on chest computed tomography. *PLoS ONE.* (2019) 14:e0223805. doi: 10.1371/journal.pone.0223805;

5. Han SK, Kim MY, Kang SH, Suk KT, Baik SK. Hepatopulmonary syndrome is related to the development of acute-on-chronic liver failure and poor prognosis in cirrhotic patients. *Hepatol Int.* (2021) 15:1207–14. doi: 10.1007/s12072-021-10226-2

6. Khiangte B, Kothakota SR, Sasidharan M, Kareem H, Joshi S, Kumar VV, et al. Prevalence and determinants of hepatopulmonary syndrome in decompensated chronic liver disease. *Indian J Gastroenterol.* (2020) 39:362–9. doi: 10.1007/s12664-020-01052-9;

7. Rose SCP, Cunha DV, Medeiros SBC, Trevizoli JE, Carneiro MV, Freitas WM, et al. Correlation between hepatopulmonary syndrome and oxygen saturation pulse oximetry in cirrhotic patients. *Rev Assoc Med Brasil.* (1992) (2020) 66:1577–82. doi: 10.1590/1806-9282.66.11.1577;

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГПС НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ РАЗВИВШЕМСЯ НА ФОНЕ ГЕПАТИТА В И С: АНАЛИЗ ДОЛЕЧЕБНОГО ПЕРИОДА

Тиллабаев-Нисиббило Абдурахмон ўғли, Жўраева Мохигул Азимжановна, Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи, Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи, Козимжонова Мумтозбегим Рустамбек кизи

Андижон давлат тиббиёт институти
tillaboyev12@gmail.com

Ключевые слова: *цирроз печени, гепатопульмональный синдром, гипоксия, шкала Чайлда-Пью.*

Гепатопульмональный синдром (ГПС) - тяжелое и распространенное осложнение, сопровождающееся нарушением функции легких при заболеваниях печени. При этом наблюдается такая триада нарушений функции печени, как портальная гипертензия, вазодилатация легочных сосудов и вторичная артериальная гипоксемия.

В результате исследования было доказано, что гепатопульмональный синдром, наблюдаемый у пациентов с вирусным циррозом печени, увеличивается с увеличением тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью.

SUMMARY

THE EFFECT OF GPS ON THE PRESENTATION OF CLINICAL SYMPTOMS IN LIVER CIRRHOSIS DUE TO VIRAL HEPATITIS V AND C: AN ANALYSIS OF THE TREATMENT PERIOD

Tillabaev-Nasibillo Abdurahmon ugli, Zhurayeva Mohigul Azimjonovna, Ashuralieva Nilufarhon Dilshod kizi, Kozimzhanova Mumtozbegim Rustambek kizi

Andijan State Medical Institute
tillaboyev12@gmail.com

Key words: *liver cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, hypoxia, Child-Pew scale.*

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a severe and common complication accompanied by impaired lung function in liver diseases. At the same time, such a triad of liver function disorders as portal hypertension, pulmonary vasodilation, and secondary arterial hypoxemia is observed.

Research objective: to determine the correlation between the severity of blood hypoxia in GPS and the Child-Pugh scale in viral liver cirrhosis.

УЎК: 616.36-004: 616.149-008.341.1: 616-085

ГПС МАВЖУД БЎЛГАН ВА БЎЛМАГАН ВИРУС ГЕПАТИТИ В ВА С НЕГИЗИДАГИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ЛАБОРАТОРИЯ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ДАВОЛАШГАЧА БЎЛГАН ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ

Тиллабаев-Нисиббило Абдурахмон ўғли,
Жўраева Мохигул Азимжановна - https://orcid.org/0000-0002-8338-1122,
Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи - https://orcid.org/0000-0001-7611-2285,
Козимжонова Мумтозбегим Рустамбек кизи

Андижон давлат тиббиёт институти
tillaboyev12@gmail.com

Гепатопульмонал синдром (ГПС) жигар касалликларида ўпка фаолиятининг бузилиши билан кузатилган оғир ва кенг тарқалган асоратдир. Бунда жигар фаолитининг бузилиши ёки портал гипертензия, ўпка қон томирларнинг вазодилятацияси ва иккиламчи артериал гипоксемия каби триада кузатилади. Турли тадқиқотларда тарқалиши 4% дан 47% гача ўзгариши аниқланган. ГПС билан икки йилдан беш йилгача назоратда турган беморларнинг ўлим хавфи 41% бўлиши мумкин. ГПС энг кенг тарқалган симптомлардан бу хонсираш бўлса-да, кўп холатларда асосан ассимптомсиз кечиши мумкин.

Тадқиқотнинг мақсади: Вирус этиологияли (гепатит В ва HCV вируслилари негизида ривожланган) жигар циррозида гепатопулмонал синдром хусусиятларини ўрганиш ҳамда ўпка дисфункциясини эрта ташхислаш ва комплекс муолажалар таъсирини баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифаси: HBV ва HCV вирусли жигар циррозида ГПС қондаги гипоксиянинг оғирлик даражасини Чайлд-Пью шкаласи билан ўзаро боғлиқликни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти. Ушбу мақсадда жигар циррозига чалинган 80 нафар HBV ва HCV вирусли жигар цирроз билан беморлар олинган ва уларда веноз қони, унинг зардоби, сўлаги умумий, иммун ҳамда биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқот натижасида вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда кузатилган гепатопулмонал синдроми жигар циррозининг Чайлд-Пью шкаласи бўйича оғирлик даражаси ортган сари қондаги гипоксиянинг ортиши исботланди.

Дунёда сурункали диффуз жигар касалликлари билан 1,5 млрд инсон хасталанади. 2015 йилда БМТ маълумотларига кўра жигар циррози 2,8 млн инсон хасталанган бўлиб, 1,3 млн вафот этган. Ушбу ўлимлар бу жигар циррозининг алкогол -348 минг, сурункали гепатит С -326 минг, сурункали гепатит В – 371 минг сабабли кузатилди [8]. Ҳар йили 1 млн. дан ўлим холатлари жигар циррозининг асоратлари сабабли кузатилди ва дунёда ривожланган давлатларда жадал жигар трансплантацияси ўтказилишига қарамай, ўлимлар кўрсаткичларининг сабаблари туфайли 11

чи ўринни эгаллайди. Жигар циррози Россия Федерациясида ўлим сабаблари бўйича олтинчи ўринни эгаллайди. Дунё статистик маълумотларига кўра 50% жигар циррози билан хаталанган беморлар 5 йил ичида вафот этиши тақиқланган.[3; 6; 1; 4]. Ғарб ва бошқа ривожланган давлатларда жигар циррозининг асосий сабаблари алкоголли ва ноалкоголли жигарнинг ёғли касаллиги бўлса-да, паст ва ўрта иқтисодий ривожланган давлатларда ва шулар қатори бизнинг диёримизда хам, ўлим сабабига вирусли гепатит олиб келади. [7].

Жигар циррозида ривожланган гепатопульмонал синдром (ГПС) жигар касалликларида ўпка фаолиятининг бузилиши билан кузатилган оғир ва кенг тарқалган асоратдир. Бунда жигар фаолитининг бузилиши ёки портал гипертензия, ўпка қон томирларнинг вазодилятацияси ва иккиламчи артериал гипоксемия каби триада кузатилади. Турли тадқиқотларда тарқалиши 4% дан 47% гача ўзгариши аниқланган. ГПС билан икки йилдан беш йилгача назоратда турган беморларнинг ўлим хавфи 41% бўлиши мумкин.[2] ГПС энг кенг тарқалган симптомлардан бу хонсираш бўлса-да, кўп холатларда асосан ассимптомсиз кечиши мумкин.

Хозирги вақтда гепатопульмонар синдром учун жигар трансплантацияси ягона самарали даволаш усули хисобланади. Лекин, унгача бўлган ва кутиш рўйхатида турган беморларда ГПС ташхислашнинг аниқ алгоритми ва даволаш тактикаси тўлиқ ишлаб чиқилмаган. Ушбу синдромнинг ривожланиш механизмларини тўлиқроқ тушунмасдан туриб, информацион диагностика ёндашувларини ва оқилона терапевтик стратегияни шаклллантириш мумкин эмас. Шундай қилиб, ҳозирги кунга қадар тадқиқотчиларнинг ГПС патогенези ва диагностика мезонлари ҳақидаги ғоялари тўлиқ ўз ечимини топмаган. Ўпкадаги ўзгаришлар ва жигар дисфункциясининг табиати ва сабаблари ўртасидаги боғлиқлик ҳақида аниқ бир тўхтамга келишгани йўқ: жигар дисфункцияси даражаси ва ГПС оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқ эмас, вазоконстрикторлар ва вазодилататорлар ўртасидаги мувозанатнинг сабаблари ҳам аниқ эмас

Тадқиқотнинг объекти. Ушбу мақсадда жигар циррозига чалинган 80 нафар HBV ва HCV вирусли жигар циррози билан беморлар олинган ва уларда веноз қони, унинг зардоби, сўлаги умумий, иммун ҳамда биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқот натижасида вирусли жигар циррози билан хасталанган беморларда кузатилган гепатопулмонал синдроми жигар циррозининг Чайлд-Пью шкаласи бўйича оғирлик даражаси ортган сари қондаги гипоксиянинг ортиши исботланди.

Дунёда сурункали диффуз жигар касалликлари билан 1,5 млрд инсон хасталанади. 2015 йилда БМТ маълумотларига кўра жигар циррози 2,8 млн инсон хасталанган бўлиб, 1,3 млн вафот этган. Ушбу ўлимлар бу жигар циррозининг алкогол -348 минг, сурункали гепатит С -326 минг, сурункали гепатит В – 371 минг сабабли кузатилди [8]. Ҳар йили 1 млн. дан ўлим холатлари жигар циррозининг асоратлари сабабли кузатилди ва дунёда ривожланган давлатларда жадал жигар трансплантацияси ўтказилишига қарамай, ўлимлар кўрсаткичларининг сабаблари туфайли 11 чи ўринни эгаллайди. Жигар циррози Россия Федерациясида ўлим сабаблари бўйича олтинчи ўринни эгаллайди.

Дунё статистик маълумотларига кўра 50% жигар циррози билан хаталанган беморлар 5 йил ичида вафот этиши тақиқланган.[3; 6; 1; 4]. Ғарб ва бошқа ривожланган давлатларда жигар циррозининг асосий сабаблари алкоголли ва ноалкоголли жигарнинг ёғли касаллиги бўлса-да, паст ва ўрта иқтисодий ривожланган давлатларда ва шулар қатори бизнинг диёримизда хам, ўлим сабабига вирусли гепатит олиб келади. [7].

Жигар циррозида ривожланган гепатопульмонал синдром (ГПС) жигар касалликларида ўпка фаолиятининг бузилиши билан кузатилган оғир ва кенг тарқалган асоратдир. Бунда жигар фаолитининг бузилиши ёки портал гипертензия, ўпка қон томирларнинг вазодилятацияси ва иккиламчи артериал гипоксемия каби триада кузатилади. Турли тадқиқотларда тарқалиши 4% дан 47% гача ўзгариши аниқланган. ГПС билан икки йилдан беш йилгача назоратда турган беморларнинг ўлим хавфи 41% бўлиши мумкин.[2] ГПС энг кенг тарқалган симптомлардан бу хонсираш бўлса-да, кўп холатларда асосан ассимптомсиз кечиши мумкин.

Хозирги вақтда гепатопульмонар синдром учун жигар трансплантацияси ягона самарали даволаш усули хисобланади. Лекин, унгача бўлган ва кутиш рўйхатида турган беморларда ГПС ташхислашнинг аниқ алгоритми ва даволаш тактикаси тўлиқ ишлаб чиқилмаган. Ушбу синдромнинг ривожланиш механизмларини тўлиқроқ тушунмасдан туриб, информацион диагностика ёндашувларини ва оқилона терапевтик стратегияни шаклантириш мумкин эмас. Шундай қилиб, ҳозирги кунга қадар тадқиқотчиларнинг ГПС патогенези ва диагностика мезонлари ҳақидаги ғоялари тўлиқ ўз ечимини топмаган. Ўпкадаги ўзгаришлар ва жигар дисфункциясининг табиати ва сабаблари ўртасидаги боғлиқлик ҳақида аниқ бир тўхтамга келишгани йўқ: жигар дисфункцияси даражаси ва ГПС оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик аниқ эмас, вазоконстрикторлар ва вазодилататорлар ўртасидаги мувозанатнинг сабаблари ҳам аниқ эмас

Тадқиқотнинг мақсади: Вирус этиологияли (гепатит В ва С вируслари негизида ривожланган) жигар циррозида гепатопулмонал синдром хусусиятларини ўрганиш ҳамда ўпка дисфункциясини эрта ташхислаш ва комплекс муолажалар таъсирини баҳолаш.

Тадқиқот вазифаси: В ва С вирусли жигар циррозида ГПС ривожланишида қондаги лаборатор ўзгаришларини ўзига хос хусусиятларини аниқлаш бўлган.

Тадқиқотнинг объекти сифатида АДТИ клиникаси 4 терапия бўлимида ётиб даволанган 80 нафар В ва С вирусли жигар циррози билан беморлар олинган. Беморлардан веноз қони, унинг зардоби, сўлаги умумий, иммун ҳамда биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник, асбобий, лаборатор, шу жумладан биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотга 122 нафар сурункали жигар касалликлар орасида 80 нафар бемор сараланган бўлиб улардан 3 нафари (3,8%) Чайлд-Пью бўйича А, 31 нафари В(38,8%) ва 46 нафари С (57,5%)синфга мансуб бўлган.

Олдимизга қўйилган мақсаддан келиб чиқиб В ва С вирусли жигар циррози аниқланган беморларда дастлаб қоннинг умумий таҳлили ўтказилди. Қуйидаги 1 жадвалда тадқиқотга жалб қилинган беморлар умумий қон таҳлили кўрсаткичлари келтирилган.

1-жадвал

В ва С вирусли ЖЦ гепатопульмонал синдром билан беморларнинг даволашдан олдинги умумий қон таҳлили кўрсаткичлари

Лаборатор кўрсаткич натижалари	В вирусли ЖЦ, биринчи гуруҳ n=45	С вирусли ЖЦ, иккинчи гуруҳ n=35	P
	Муолажадан олдин	Муолажадан олдин	
Гемоглобин г/л, меъёрда (эрк 130160 г/л, аёллар 120-140 г/л)	98,9 ±0,85	96.6 ± 0,82	<0,01
Лейкоцитлар, меъёрда (4-9 х10^3 л)	9,62 ±0,15	9,4 ±0,15	>0,05
Гематокрит, (эркаклар 29-49%, аёллар 35-45%)	32,48±0,26	31,88 ±0,35	>0,05
Тромбоцит (180-320 х10^3 л)	128,1±1,13	132,1± 1,06	>0,05
Лимфоцит (19-37 %)	17,37±0,54	13,4±0,4	<0,01
Эритроцитлар чўкиш тезлиги мм/соат (эрк.2-10 мм.соат, 2-15 мм.соат)	17,6± 0,46	,93±0,4	<0,01

В вирусли жигар циррози мавжуд биринчи гуруҳ беморларда гемоглобин кўрсаткичлари 98,9 ±0,85 г/л ва иккинчи гуруҳ беморларда 96,6 ± 0,82 г/л ни ташкил қилди ҳамда улар ўзаро солиштирганда фарқлар юқори ишончли бўлди (P<0,01). Шу билан бир қаторда хар иккала холатда хам енгил даражадаги камқонлик мавжудлиги тасдиқланди. Жигар циррозида камқонлик ривожланишининг патогенези мураккаб ва турли бўлиб, унда суяк илигида эритробластларнинг пролиферация жараёнлари ва етилишининг бузилиши оқибатида тўлиқ шаклланмаган эритроцитларнинг периферик қонга чиқиши мухим ахамиятга эга. Ундан ташқари вируснинг эритроцитларга токсик таъсири, темир, фолат кислотаси ва B_{12} витаминини сўрилиши бузилиши, шунингдек талоқда эритроцитлар парчалиниши оқибатида хам камқонлик ривожланиши мумкин.

Лейкоцитлар сони иккала гуруҳда мос равишда 9,62 ±0,15х10^3 л ва 9,4 ±0,15х10^3ни ташкил қилди (P>0,05). Гематокрит кўрсаткичи биринчи гуруҳда 32,48±0,26 ва иккинчи гуруҳда 31,88 ±0,35 бўлиб ишончли фарқ аниқланмади (P>0,05). Тромбоцитлар сони биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда 128,1±1,13х10^3 л ва 132,1± 1,06х10^3 л ни ташкил қилди (P>0,05). Лимфоцитлар сони сурункали гепатит В негизида ривожланган жигар циррози мавжуд беморларда 17,37±0,54% х10^3 л ва сурункали гепатит С негизида ривожланган жигар циррози мавжуд беморларда 13,4±0,4х10^3 лни ташкил қилиб юқори ишончли фарқлар аниқланди (p<0,01). Эритроцитлар чўкиш тезлиги иккала гуруҳда мос равишда 17,6± 0,46мм/соат ва 14,93±0,4мм/соат ни ташкил этди ва ўзаро солиштирганда фарқлар ишончли бўлди (p<0,01).

2-жадвал

В ва С вирусли жигар циррози аниқланган гуруҳлардаги беморларнинг даволашдан олдинги қондаги биокимёвий таҳлилари

Кўрсаткичлар	Норма		Енгил патология		Урта патология		Юқори патология	
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	≤40 Бр/л		41–80 Бр/л		81-200 Бр/л		>200 Бр/л	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
	2	27,5	9	48,8	9	23,8	0	0
Аспартатаминотроансфераза (АСТ)	≤40 Бр/л		41–80 Бр/л		81-200 Бр/л		>200 Бр/л	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
	3	91,2	5	6,2	2	2,5	0	0
Умумий билирубин	≤20,5 /чегара		20,6–50		50,1–100		>100	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
	42	52,5	23	28,7	14	17,5	1	1,2
ПТИ	≥80%		60–79%		<60%			
	n	**%**	**n**	**%**	**n**		%	
	51	63,7	28	35	1		1,2	

Тадқиқот давомида В ва С вирусли жигар циррозида ривожланган гепатопульмонал синдром билан беморлар қонининг биокимёвий таҳлили ўрганилди ва жигарнинг функционал фаолиятида АЛТ, АСТ, умумий биллирубин ва протромбин индексининг миқдорлари аниқланди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 2 жадвалда келтирилган. (2.- жадвалга қаранг)

Тадқиқотга жалб этилган беморларнинг асосий қисмида АЛТ 48,8 % холатда енгил даражада ортиши кузатилган бу жигар циррознинг кеч босқичларида соғлом гепатоцитлар ўрнини фиброз тўқима эгаллайди. Шунинг учун қонга чиқадиган АЛТ ва АСТ миқдори хам камаяди. АСТ асосан меъёрдаги кўрсаткичларга эга бўлди. Беморларда умумий биллирубиннинг ортиши ўрта ва юқори даражада кузатилди ва мос равишда 28,7%/17,5% кузатилди. Беморларнинг даволашдан аввал ПТИ кўрсаткичлари 35% беморларда 60-79% паст, 1,2% беморларда эса 60% дан паст кузатилди. Жигар циррозида протромбин индексининг 60-79% гача камайиши жигар циррозида қон ивишнинг секинлашганини кўрсатади ва бу ўзгаришлар қон кетиш эхтимоли юқорилигини кўрсатсатади.

Жигар циррози ривожланган гепатопульмонал синдромда умумий қон тахлили ва биохимиовий ўзгаришларда жиддий ўзгаришлар кузатилмаган ва бу жигар циррозида патологик жараён оғирлашгани сари бу синдромнинг ўзаро боғлиқлиги йўқлигини ва асосан 35% беморларда ПТИ 60-79 да қондаги қон ивиш холатлари билан боғлиқлигини кўрсатди.

Адабиётлар:

1. Arguedas M, Singh H, Faulk D, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:749–754. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.003. [DOI] [PubMed] [Google Scholar];

2. Cosardereliogluc, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature. J Clin Transl Hepatol. 2016 Mar 28;4(1):47-53. doi: 10.14218/JCTH.2015.00044. Epub 2016 Mar 15. PMID: 27047772; PMCID: PMC4807143.

3. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 2020 Apr;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.;

4. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, McGoon MD. /Portopulmonary hypertension: A report from the US-based REVEAL Registry.// Chest. 2012;141(4):906–15.PMID: 21778257. https://doi.org/10.1378/chest.11-0160

5. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev* 2012;21(125):223-233. doi:10.1183/09059180.00007211

6. *Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. /Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. //Gut. 2002;51:853–859. doi: 10.1136/gut.51.6.853. doi:*;

7. Steffen G, Krings A, Guttmann S, Lübke N, Meyer-Schlinkmann K, Tiemann C, Timm J, Walker A, Zimmermann R;/ DRUCK 2.0-study group. Progress and challenges in the elimination of hepatitis C among people who inject drugs in Germany: results of a pilot study for a national monitoring system, 10 years after the first data collection. //Harm Reduct J. 2024 Dec 20;21(1):222. doi: 10.1186/s12954-024-01119-2. PMID: 39707505; PMCID: PMC11660851.

8. Teuber G., Teupe C., Dietrich C. et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis // Eur. J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 13. – P. 311–318

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В И С И БЕЗ НЕГО, А ТАКЖЕ ПРИ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Тиллабаев-Нисиббило Абдурахмон ўғли, Жўраева Мохигул Азимжановна, Ашуралиева Нилюфархон Дильшод, Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи, Козимжонова Мумтозбегим Рустамбек кизи

Андижон давлат тиббиёт институти
tillaboyev12@gmail.com

Гепатопульмональный синдром (ГПС) - тяжелое и распространенное осложнение заболеваний печени, сопровождающееся нарушением функции легких. При этом наблюдается триада нарушений функции печени, как портальная гипертензия, вазодилятация легочных сосудов и вторичная артериальная гипоксемия.

В результате исследования было доказано, что гепатопульмональный синдром, наблюдаемый у пациентов с вирусным циррозом печени, увеличивается с увеличением тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью.

SUMMARY

COMPARATIVE ANALYSIS OF LABORATORY INDICATORS IN LIVER CIRRHOSIS WITH AND WITHOUT VIRAL HEPATITIS B AND C WITH HEPATOPULMONARY SYNDROME BEFORE TREATMENT

Tillabaev-Nasibillo Abdurahmon ugli, Zhurayeva Mohigul Azimjonovna, Ashuralieva Nilufarhon Dilshod kizi, Kozimzhanova Mumtozbegim Rustambek kizi

Andijan State Medical Institute
tillaboyev12@gmail.com

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a severe and widespread complication of liver diseases accompanied by impaired lung function. At the same time, a triad of liver function disorders is observed, such as portal hypertension, pulmonary vasodilation, and secondary arterial hypoxemia. Various studies have established that the prevalence ranges from 4% to 47%. The risk of death in patients under GPS observation for two to five years can be 41%.

As a result of the study, it was proven that the hepatopulmonary syndrome observed in patients with viral liver cirrhosis increases with the severity of liver cirrhosis according to the Child-Pew scale.

УДК 615.074

MICROBIOLOGICAL QUALITY ASSESSMENT OF "CIPROMAX-AK" POWDER FOR ORAL SUSPENSION ACCORDING TO USP <61> AND USP <62>

Turgunov Dilshod Ma'murjonovich[1]
(ORCID: https://orcid.org/0009-0008-9182-5409),
Yunuskhodjaeva Nodira Abdulhamidovna[2]
(ORCID: https://orcid.org/0009-0002-7282-1580)[2]

[1]Kokand University, Andijan Branch, Andijan, Uzbekistan;
[2] Department of Pharmaceutical Chemistry, Institute of Pharmaceutical Education and Research, Tashkent, Uzbekistan.
dilshodpharm1990@gmail.com

Keywords: *non-sterile pharmaceutical products; microbial enumeration; total aerobic microbial count; yeasts and moulds; Escherichia coli; USP <61>; USP <62>; powder for oral suspension; quality control; Uzbekistan*

Background. Microbiological purity is a mandatory and very essential quality attribute of non-sterile oral medicines, and it deserves particular attention in antibacterial powders that are made with water to make solution and administered mostly to children and minors. *Aim.* To create the microbiological quality of a locally manufactured powder for oral suspension, "Cipromax-AK" 125 mg/5 mL (60 mL) by Askam Pharma , against the harmonised requirements of USP <61> and USP <62>. *Methods.* A sample from a newly introduced production series of AS-KAM Pharma LLC (Uzbekistan) was examined at the Andijan branch testing laboratory of the Center for Safety of Pharmaceutical Products between 12 and 19 August 2026. Total aerobic microbial count (TAMC) and total combined yeasts and moulds count (TYMC) were determined according to USP <61>, and the absence of *Escherichia coli* in 1 g was verified according to USP <62>. Results were interpreted against the USP <1111> criteria for non-aqueous preparations for oral use. *Results.* Both TAMC and TYMC were below 10 CFU/g, the lowest count quantifiable at the dilution used, which places them at least 2.0 and 1.0 $\log_{10}$ units below the respective limits of 10^3 and 10^2 CFU/g. *E. coli* was not detected in 1 g of product which means very good. *Conclusion.* The checked series complied with requirements on Uzbek pharmacopoeia and USP for microbiological quality. Because the product contains an antibacterial substance, documented neutralisation and recovery data remain an essential condition for the reliability of such results; testing of other commercial series and of the water added suspension during in-use storage is recommended.

1. Introduction

Although most medicines do not need to be sterile in requirements, their microbiological quality is still an important

issue. Non-sterile medicines can become contaminated through different sources, including raw materials, water used during production, manufacturing equipment, packaging materials, or contact with personnel, human factor. Such microbial contamination may affect the stability and potency of a product and can sometimes result in a risk to patients [1, 2, 11]. According to medicine recalls in the United States have shown that microbiological contamination of non-sterile products occurs in different types of dosage forms statisticly. Gram-negative bacteria, particularly *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas* spp., are among the microorganisms that have frequently been associated with these problems [3, 4]. Studies examining non-sterile medicines available on the market have also reported differences in microbial contamination depending on the manufacturer or producer and the type of dosage form like suspensions or powders [5–8].

Oral powders intended for suspension are a little different from ready-to-use liquid preparations. They remain in powder form, their low water containing feature prevents microorganisms from growing. That is why, pharmacopoeial requirements for non-aqueous oral preparations differ from those applied to aqueous preparations [9, 10]. The situation changes after the powder is reconstituted or dissolved with water. The resulting suspension is an aqueous preparation, and it may contain sugars or other components that can provide more favorable conditions for microorganisms. In addition, dissolved powder is usually kept at home and used over several days. Therefore, microorganisms introduced during production or handling may remain viable and, under suitable conditions, may multiply. This is very important and relevant because oral suspensions are commonly used in infants and young children, who may be more vulnerable to exposure to potentially harmful microorganisms [2].

Testing requirements for microbes for non-sterile medicines have become largely harmonised across the United States, Europe, and Japan. In the United States Pharmacopeia (USP), chapter <61> describes methods for determining the total aerobic microbial count (TAMC) and the total yeast and mould count (TYMC), while chapter <62> focuses on detecting specified microorganisms. The acceptable microbial limits for different pharmaceutical preparations and routes of administration are provided in chapter <1111> [9, 10, 12]. Similar requirements are included in the European Pharmacopoeia in chapters 2.6.12, 2.6.13, and 5.1.4 [13]. For non-aqueous preparations intended for oral use, the limits are 10^3 CFU/g for TAMC and 10^2 CFU/g for TYMC. *Escherichia coli* must also be absent from 1 g of the product [10].

Microbiological testing becomes more complicated when the medicine contains an antibacterial substance. The active ingredient may inhibit microbial growth, making it difficult to recover the microorganisms that the test is intended to detect. If this antibacterial activity is not adequately neutralised through an appropriate procedure, such as dilution, chemical neutralisation, or membrane filtration, the results may underestimate the actual microbial content. For this reason, pharmacopoeial requirements state that the suitability of the test method must be demonstrated in the presence of the product before the results can be considered reliable [9, 12, 14, 15].

Near past years Uzbekistan's pharma-

ceutical industry developed pretty well, including the local production of antibacterial medicines intended for children. The main legal framework governing medicine quality is established by the Law "On Medicines and Pharmaceutical Activity" [22]. The organisation of pharmaceutical regulation, including state quality control, was restructured in 2017 [23]. Testing laboratories of the Center for Pharmaceutical Product Safety operate under a quality management system based on O'z DSt ISO/IEC 17025:2019 [24]. Despite these developments, independent laboratory data on the microbiological quality of locally manufactured medicines remain relatively limited in international scientific publications.

Generally, the present study aimed to evaluate the microbiological quality of the first production batch of "Cipromax-AK" powder for oral suspension (125 mg/5 mL), manufactured by AS-KAM Pharma LLC in Uzbekistan. Testing was conducted according to USP <61> and USP <62>, and the results were assessed against the relevant pharmacopoeial acceptance criteria. Particular attention was given to the challenges of microbiological testing when the pharmaceutical product contains an antibacterial substance.

2. Materials and Methods

2.1. Test Article

The study tested "Cipromax-AK", a powder for the preparation of an oral suspension containing 125 mg/5 mL, supplied in a 60 mL presentation and made by AS-KAM Pharma LLC, Uzbekistan. The active ingredient is ciprofloxacin, which is a fluoroquinolone antibiotic.

The sample, identified as No. 17, was collected on 11 August 2026 from a batch entering production for the first time. As the batch had not yet been assigned its manufacturing and expiry dates or a batch number, these details were not available in the test protocol. The manufacturer delivered the sample to the laboratory on the same day under a our agreement (Table 1).

Table 1.

Characteristics of the test sample and testing conditions

Parameter	Details
Product	"Cipromax-AK", powder for oral suspension 125 mg/5 mL, 60 mL
Manufacturer / applicant	AS-KAM Pharma LLC, Uzbekistan
Series, date of manufacture, expiry	Newly introduced series (not yet assigned)
Sample number and sampling date	No. 17, 11.08.2026
Date of receipt by the laboratory	11.08.2026
Type of testing	Contractual
Normative documents	USP <61>, USP <62>
Testing period	12.08.2026 – 19.08.2026
Environmental conditions	Temperature +22.2 °C; relative humidity 50%
Testing laboratory	Andijan branch, State Institution "Center for Safety of Pharmaceutical Products", Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (test protocol No. 52 of 26.08.2026)

2.2. Laboratory, equipment and environmental conditions

Testing was carried out at the Andijan branch of the State Institution "Center for Safety of Pharmaceutical Products" under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. The laboratories of the Center operate a quality management system in accordance with O'z DSt ISO/IEC 17025:2019 [17, 24]. Sample handling and aseptic manipulations were performed in accordance with the laboratory's aseptic procedures. Room temperature during testing was +22.2 °C and relative humidity was 50%. Weighing and pH measurement were performed with instruments that had valid verification certificates (Table 2), in line with general recommendations for pharmaceutical microbiology laboratories [16, 17].

Table 2.

Measuring instruments used in the study

Instrument	Serial No.	Verification certificate
Electronic balance OHAUS	B933109709	No. 01.1285653 of 14.02.2026
pH meter BANTE 210	191030-008	No. 0901265 of 18.02.2026

2.3. Sample Preparation

The test solution was prepared according to USP <61> using a 1:10 dilution of the powder [9]. However, the available test protocol does not specify the diluent or the volume used. Since the product contains an antibacterial substance, its activity needed to be neutralised to avoid interfering with microbial recovery. The protocol available to the authors does not document whether this was achieved by further dilution, the addition of a neutralising agent, or membrane filtration. This lack of information is considered a limitation of the study and is discussed in Section 4.

2.4. Enumeration of TAMC and TYMC (USP <61>)

The total aerobic microbial count (TAMC) was tested using soybean–casein digest agar (SCDA), with incubation at 30–35 °C for 3–5 days. The total yeast and mould count (TYMC) was assessed using Sabouraud dextrose agar (SDA), incubated at 20–25 °C for 5–7 days [9].

After incubation, the colonies were counted, and the results were expressed as colony-forming units per gram (CFU/g). When no colonies were recovered from the 1:10 dilution plated at 1 mL per plate, the result was reported as less than 10 CFU/g, representing a count below the lowest quantity that can be calculated level under the conditions used [9]. The culture media and incubation conditions are presented in Table 3.

Table 3.

Culture media and incubation conditions used for microbiological testing according to USP <61> and USP <62>

Test	Medium	Incubation	Purpose
TAMC	Soybean–casein digest agar	30–35 °C, 3–5 days	Enumeration of aerobic bacteria and fungi
TYMC	Sabouraud dextrose agar	20–25 °C, 5–7 days	Enumeration of yeasts and moulds

Test	Medium	Incubation	Purpose
E. coli – enrichment	Soybean–casein digest broth	30–35 °C, 18–24 h	Resuscitation and enrichment
E. coli – selection	MacConkey broth	42–44 °C, 24–48 h	Selective enrichment
E. coli – isolation	MacConkey agar	30–35 °C, 18–72 h	Isolation of lactose-positive colonies

2.5. Test for the Absence of Escherichia coli (USP <62>)

A quantity of the sample solution equivalent to 1 g of the product was added to soybean–casein digest solution, as required by USP <62>. The sample was then incubated at 30–35 °C for 18–24 hours. After mixing, 1 mL of the sample was transferred to 100 mL of MacConkey broth and incubated at 42–44 °C for 24–48 hours. The sample was subsequently streaked onto MacConkey agar and incubated at 30–35 °C for 18–72 hours [12].

The appearance of pink or red colonies on MacConkey agar was considered an indication of possible *E. coli* presence and required further identification deeper check. The product was considered to meet the pharmacopoeial requirement if no such colonies were observed or if further testing confirmed that the colonies were not *E. coli* [12].

2.6. Method Suitability and Growth Promotion

According to USP <61> and USP <62>, culture media must undergo growth-promotion testing to confirm that they support the growth of the required microorganisms. In addition, the suitability of the microbiological methods must be demonstrated in the presence of the product to ensure that its composition does not interfere with microbial recovery or detection. Reference microorganisms are used for these tests, with an inoculum of not more than 100 CFU, as specified in the relevant procedures [9, 12, 14].

For microbial enumeration, the number of microorganisms recovered in the presence of the product should not differ from the control recovery by more than a factor of two

2.7. Acceptance criteria and data treatment

Results were checked against the acceptance criteria for non-aqueous preparations for oral use given in USP <1111> and Uzbek pharmacopoeia which is same with USP: TAMC 10^3 CFU/g, TYMC 10^2 CFU/g and absence of *E. coli* in 1 g [10]. According to USP <1111>, a criterion expressed as 10^3 CFU is interpreted as a maximum acceptable count of 2000, and 10^2 CFU as a maximum of 200. Counts are presented as reported and, for graphical comparison, on a $\log_{10}$ scale. Results below the lowest quantifiable value (<10 CFU/g) were treated as censored and are shown as an upper bound ($\log_{10} = 1.0$) rather than as a measured value. The margin to the specification was calculated as $\log_{10}$(criterion) − $\log_{10}$(upper bound of the result).

The overall testing work is shown in Figure 1.

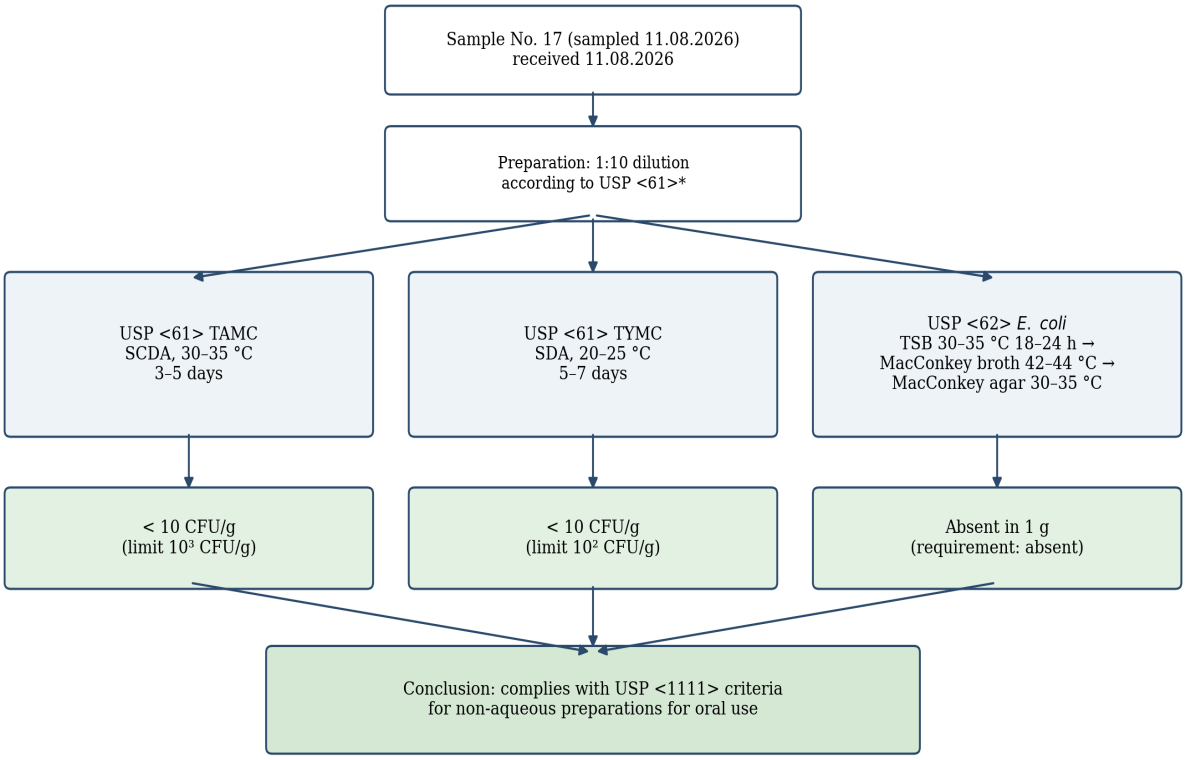


Figure 1. **Workflow of the microbiological examination of "Cipromax-AK" powder for oral suspension according to USP <61> and USP <62>, with the results obtained.**

3. Results

The results of the examination are presented in Table 5. No growth of aerobic micro-organisms that could be quantified was obtained on soybean–casein digest agar, and the TAMC was reported as less than 10 CFU/g. The TYMC on Sabouraud dextrose agar was likewise below 10 CFU/g. In the test for specified micro-organisms, *E. coli* was not found in 1 g of the product (reported as "absent" in the test protocol).

Table 5.

Microbiological quality of "Cipromax-AK" powder for oral suspension 125 mg/5 mL (sample No. 17)

Parameter	Method	Acceptance criterion (USP <1111>)	Result	Margin, $\log_{10}$	Compliance
TAMC	USP <61>	10^3 CFU/g (max. acceptable 2000)	< 10 CFU/g	≥ 2.0	Complies
TYMC	USP <61>	10^2 CFU/g (max. acceptable 200)	< 10 CFU/g	≥ 1.0	Complies
Escherichia coli	USP <62>	Absent in 1 g	Absent in 1 g	–	Complies

Figure 2 compares the results with the acceptance criteria on a logarithmic scale. Because both counts were below the lowest quantifiable value, the true contamination level is somewhere below the plotted bars; the margins given in Table 5 are therefore minimum estimates. Even under the most conservative assumption, the TAMC was at least one-hundredth of the permitted value and the TYMC at least one-tenth of it. The testing period (12–19 August 2026) covered the full incubation time required for the slowest medium (SDA, up to 7 days).

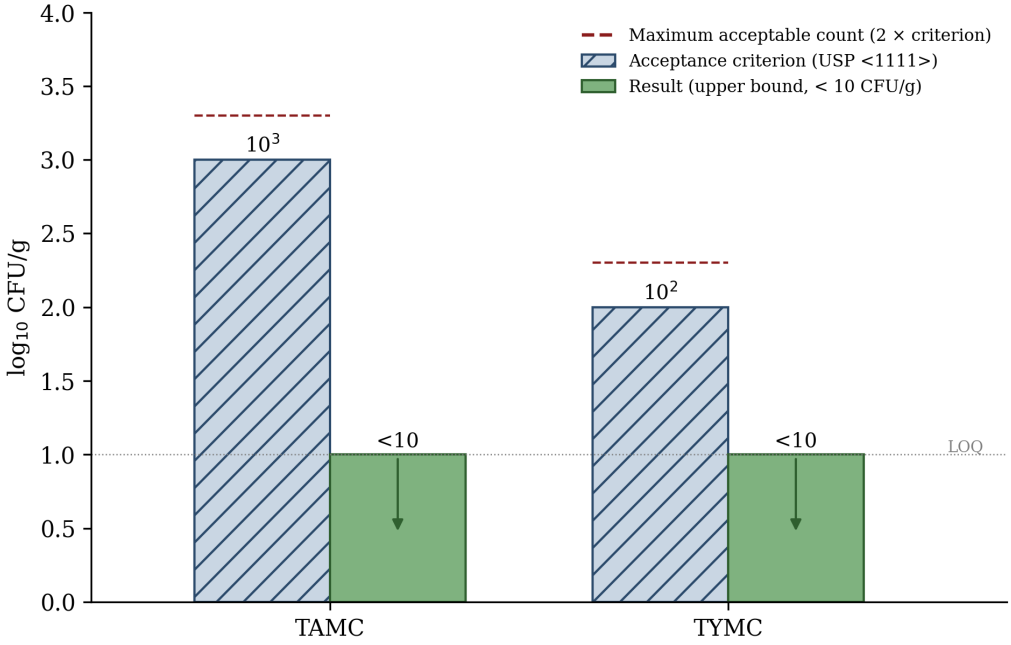


Figure 2. TAMC and TYMC results for "Cipromax-AK" compared with the USP <1111> acceptance criteria ($\log_{10}$ CFU/g). Green bars represent the upper bound of the reported results (<10 CFU/g), while arrows indicate that the actual counts fall below this level. Dashed lines show the maximum acceptable counts (twice the stated criteria). LOQ, lowest quantifiable count at the 1:10 dilution.

4. Discussion

The tested series of "Cipromax-AK" met the three microbiological acceptance criteria for non-aqueous preparations intended for oral use. Both the total aerobic microbial count and the total yeast and mould count were below 10 CFU/g. Such low counts may be expected in well-controlled dry powder formulations and are consistent with previous studies reporting generally lower microbial levels in dry and solid medicines than in liquid preparations [5–8]. One possible explanation is the low water activity of dry products. Most bacteria require a water activity above approximately 0.9 for growth, whereas some moulds can tolerate drier conditions but generally require a water activity of around 0.6 or higher. Pharmaceutical powders may have water activity levels below these values [18, 19]. However, water activity was not tested in our study, so this explanation is based on published articles rather than direct experimental evidence.

The result reported as "less than 10 CFU/g" also requires careful explanation. It does not establish that the product contained no microorganisms. Rather, it indicates that no colonies were recovered

under the test conditions and at the dilution and plating volume used. At low microbial concentrations, plate counts may be affected by sampling variability. And colony-forming units (CFU) represent organisms or groups of organisms capable of forming colonies under the specified conditions, rather than an exact count of individual microbial cells [20]. For this reason, the result was reported as below the quantifiable level instead of calculating a mean or confidence interval from a value below that level.

We should carefully consider when testing "Cipromax-AK" is the antibacterial activity of its active ingredient because this is antibiotic. Antibiotic-containing formulas can interfere with microbiological testing because the active substance definitely inhibit microbial growth even after dilution because ciprofloxacin is one of the wide ranged antibiotics. Beacause of that, microorganisms exist in the sample could not grow under the test conditions [14, 15]. Ciprofloxacin has activity against many Gram-negative bacteria, including Enterobacterales such as *Escherichia coli*. Inadequate neutralisation of its antibacterial activity could therefore affect the recovery of microorganisms and the reliability of the *E. coli* test. Unlike some β-lactam antibiotics, fluoroquinolones are not generally inactivated through the same enzyme-based neutralisation approaches. Depending on the formulation and the validated procedure, antibacterial activity may be reduced through dilution, membrane filtration followed by washing, or other suitable approaches. The use of divalent cations, including Mg^{2+}, has also been investigated in relation to quinolone activity, but any such approach would require appropriate validation for the specific test system [14, 15].

Pharmacopoeial articles addresses situations like this, in which the antimicrobial activity of a product interferes with the detection of specified microorganisms [9, 12]. But , we can not say microorganism is absent because of this interference. The suitability of the method must be assessed and the results documented according to the applicable pharmacopoeial procedure.

The interpretation of the acceptance limits also need some attention. In the laboratory protocol, the TAMC criterion was recorded as "less than 10^3 (not more than 1000) CFU/g", whereas the TYMC criterion was given as "not more than 100 CFU/g". Under the applicable USP <1111> framework, the maximum acceptable count may be expressed as twice the specified acceptance value, corresponding to 2000 CFU/g for TAMC and 200 CFU/g for TYMC [10].

Only *E. coli* was investigated as a specified microorganism in this study, in line with the stated requirement for non-aqueous preparations intended for oral use under USP <1111> [10]. However, the microbiological risks associated with a particular medicine may depend on its formula, way of administration, manufacturing process, and intended patients. Regulatory guidance recommends considering these factors when assessing the potential presence of objectionable microorganisms [2, 4]. Because "Cipromax-AK" is intended for children, other bacterias, such as *Burkholderia cepacia* complex, *Salmonella* spp., or bile-tolerant Gram-negative bacteria, are relevant to the product and it is very important to check them as well. Any additional testing should be based on a documented risk assessment and the applicable regulatory requirements.

First of all, the study examined only one sample from a newly introduced pro-

duction series. The results therefore describe the tested sample and cannot establish the microbiological quality of subsequent batches. Secondly, the microorganisms responsible for any background contamination were not identified, as the reported counts were below the quantifiable level.

5. Conclusion

The tested first production series of "Cipromax-AK" powder for oral suspension (125 mg/5 mL), manufactured by AS-KAM Pharma LLC in Uzbekistan, met the reported microbiological acceptance criteria for non-aqueous preparations intended for oral use. TAMC and TYMC were both below 10 CFU/g, corresponding to results at least 2 and 1 $\log_{10}$ units below their respective stated limits. *Escherichia coli* was not detected in 1 g of the sample-Further testing of consecutive commercial batches and the reconstituted suspension during its in-use period is recommended to provide a more comprehensive assessment of microbiological quality.

References

Bibliographic details below should be checked by the authors against the original sources and adapted to the journal's citation style.

1. Denyer SP, Hodges NA, Gorman SP, Gilmore BF, editors. Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology. 8th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011.

2. U.S. Food and Drug Administration. Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: FDA; 2021.

3. Jimenez L. Microbial diversity in pharmaceutical product recalls and environments. PDA J Pharm Sci Technol. 2007;61(5):383–399.

4. Sutton S, Jimenez L. A review of reported recalls involving microbiological control 2004–2011 with emphasis on FDA considerations of "objectionable organisms". Am Pharm Rev. 2012;15(1):42–57.

5. Mugoyela V, Mwambete KD. Microbial contamination of nonsterile pharmaceuticals in public hospital settings. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:443–448.

6. Gad GFM, Aly RAI, Ashour MSE. Microbial evaluation of some non-sterile pharmaceutical preparations commonly used in the Egyptian market. Trop J Pharm Res. 2011;10(4):437–445.

7. Ratajczak M, Kubicka MM, Kamińska D, Sawicka P, Długaszewska J. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products. Saudi Pharm J. 2015;23(3):303–307.

8. Eissa ME. Distribution of bacterial contamination in non-sterile pharmaceutical materials and assessment of its risk to the health of the final consumers quantitatively. Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci. 2016;5(3):217–230.

9. United States Pharmacopeia. General Chapter <61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests. In: USP–NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2026.

10. United States Pharmacopeia. General Chapter <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use. In: USP–NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2026.

11. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-eighth report. WHO Technical Report

Series, No. 986, Annex 2. Geneva: WHO; 2014.

12. United States Pharmacopeia. General Chapter <62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms. In: USP–NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2026.

13. European Pharmacopoeia. 11th ed. Chapters 2.6.12, 2.6.13 and 5.1.4. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2022.

14. United States Pharmacopeia. General Chapter <1227> Validation of Microbial Recovery from Pharmacopeial Articles. In: USP–NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2026.

15. Clontz L. Microbial Limit and Bioburden Tests: Validation Approaches and Global Requirements. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.

16. World Health Organization. WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 2. Geneva: WHO; 2011.

17. International Organization for Standardization. ISO/IEC 17025:2017. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Geneva: ISO; 2017.

18. Grant WD. Life at low water activity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2004;359(1448):1249–1267.

19. United States Pharmacopeia. General Chapter <1112> Application of Water Activity Determination to Nonsterile Pharmaceutical Products. In: USP–NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2026.

20. Sutton S. The limitations of CFU: compliance to CGMP requires good science. J GXP Compliance. 2012;16(1):74–80.

21. Sandle T. A review of cleanroom microflora: types, trends, and patterns. PDA J Pharm Sci Technol. 2011;65(4):392–403.

22. Law of the Republic of Uzbekistan No. ZRU-399 of 4 January 2016 “On medicines and pharmaceutical activity” (new edition). Tashkent; 2016. Available from: https://lex.uz

23. Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. PF-5229 of 7 November 2017 “On measures to radically improve the system of management of the pharmaceutical industry”. Tashkent; 2017. Available from: https://lex.uz

24. State Institution “Center for Pharmaceutical Product Safety”, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. Quality Management Department [Internet]. Tashkent; [cited 2026 Sep 24]. Available from: https://www.uzpharm-control.uz/en/departments/Quality_Management_Department

РЕЗЮМЕ
“CIPROMAX-AK” SUSPENZIYA TAYYORLASH UCHUN KUKUNINING MIKROBIOLOGIK SIFATINI USP <61> VA USP <62> TALABLARI ASOSIDA BAHOLASH

Turgunov Dilshod Ma’murjonovich[1], Yunuskhodjaeva Nodira Abdulhamidovna[2]

[1] Qo‘qon universiteti, Andijon filiali, Andijon, O‘zbekiston;
[2] Farmatsevtik kimyo kafedrasi, Farmatsevtik ta’lim va tadqiqot instituti, Toshkent, O‘zbekiston.
dilshodpharm1990@gmail.com

Kalit so‘zlar: nosteril dori vositalari; mikrobiologik tozalik; aerob mikroorganizmlarning umumiy soni; achitqi va mog‘or zamburug‘lari; *Escherichia coli*; USP <61>; USP <62>; suspenziya uchun kukun; sifat nazorati; O‘zbekiston.

Xulosa. Tekshirilgan seriya mikrobiologik sifat bo‘yicha farmakopeya talablariga mos keldi. Mahsulot antibakterial modda saqlaganligi sababli neytrallash va mikroorganizmlarni qayta ajratib olish samaradorligini tasdiqlovchi ma’lumotlar (usulning yaroqliligi) natijalar ishonchliligining zaruriy sharti hisoblanadi; keyingi tijorat seriyalarini hamda tayyorlangan suspenziyani foydalanish davomida tekshirish tavsiya etiladi.

РЕЗЮМЕ
ОЦЕНКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА ПОРОШКА ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ ДЛЯ ПРИЁМА ВНУТРЬ «ЦИПРОМАКС-АК» В СООТВЕТСТВИИ С USP <61> И USP <62>

Тургунов Дилшод Мамуржонович[1], Юнусходжаева Нодира Абдулхамидовна[2]

[1] Кокандский университет, Андижанский филиал, Андижан, Узбекистан;
[2]Институт фармацевтического образования и исследований, Ташкент, Узбекистан.
dilshodpharm1990@gmail.com

Ключевые слова: нестерильные лекарственные средства; микробиологическая чистота; общее число аэробных микроорганизмов; дрожжевые и плесневые грибы; *Escherichia coli*; USP <61>; USP <62>; порошок для приготовления суспензии; контроль качества; Узбекистан

Заключение. Испытанная серия соответствует фармакопейным требованиям по микробиологической чистоте. Поскольку препарат содержит антибактериальное вещество, документально подтверждённые данные о нейтрализации и восстановлении микроорганизмов (пригодность методики) являются необходимым условием достоверности подобных результатов; рекомендуется испытание последующих промышленных серий и восстановленной суспензии в период применения.

UDK 615.9:615.015.4

«GEPA-SEEM» INFUZION ERITMASINING O‘TKIR TOKSIKLIK KO‘RSATKIChLARINI EKSPERIMENTAL BAHOLASh

Umirdinova Volidaxon G‘ofurjonovna- ORCID: 0009-0003-4352-7953,
Normaxamatov Nodirali Soxobatalievich- ORCID: 0000-0003-0617-2180,
Toshtemirova Charos Toshtemirovna - ORCID: 0009-0003-2785-0817,
Raxmonova Dilfuza Sayfullo qizi - ORCID: 0009-0006-1496-6262

Toshkent farmatsevtika institute
dilfuzarakhmonova44@gmail.ru

Kalit so‘zlar: *«GEPA-SEEM», infuzion eritma, o‘tkir toksiklik, LD_{50}, toksikologiya, eksperimental tadqiqot, oq zotsiz sichqonlar, toksikologik baholash, doza, xavfsizlik.*

Maqolada «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining o‘tkir toksiklik xususiyatlarini eksperimental baholash natijalari bayon etilgan. Tadqiqot ob’ekti sifatida tarkibida L-sistein gidroxlorid, glitsin va monoammoniy glitsirrizinat saqlovchi 100 ml hajmdagi infuzion eritma olindi. Toksikologik ta’sirni baholash uchun 19–21 g vaznga ega oq zotsiz sichqonlardan foydalanildi. Preparat hayvonlarga 141, 447 va 720 mg/kg dozalarda bir marta qorin bo‘shlig‘i ichiga yuborildi. Keyingi 14 sutka davomida hayvonlarning umumiy holati, tashqi ko‘rinishi, harakatchanligi, ovqatlanish va suv qabul qilishi, tana vazni hamda patologik o‘zgarishlar mavjudligi nazorat qilindi. Eksperiment natijalarining tahlili o‘rganilgan dozalarning birortasida ham hayvonlar o‘limi qayd etilmaganini ko‘rsatdi. Shuningdek, kuzatuv davrida preparat ta’siri bilan bog‘liq yaqqol patologik belgilar aniqlanmadi. 720 mg/kg miqdori tadqiqotda qo‘llanilgan eng yuqori doza bo‘lib, ushbu dozada ham letal holat kuzatilmagan. Shu asosda «GEPA-SEEM» preparati uchun LD_{50} ko‘rsatkichi 720 mg/kg dan yuqori ekani belgilandi. Olingan natijalar preparatning o‘rganilgan eksperimental sharoitlardagi o‘tkir toksiklik profilini tavsiflash imkonini beradi.

Kirish. Bugungi kunda zamonaviy farmakologiya va farmatsevtika sohasining muhim yo‘nalishlaridan biri yangi, samarali va xavfsiz dori vositalarini yaratish hamda ularning biologik faolligi va xavfsizlik profilini ilmiy asosda baholashdan iborat. Dori vositasini amaliy tibbiyotda qo‘llash imkoniyatini aniqlashda uning kutilayotgan farmakologik samarasi bilan bir qatorda, organizmga ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan nojo‘ya va toksik ta’sirlarini o‘rganish ham alohida ahamiyat kasb etadi. Shu sababli yangi preparatlarni yaratish va tadqiq etish jarayonida samaradorlik hamda xavfsizlik ko‘rsatkichlarini kompleks ravishda baholash zamonaviy farmakologik tadqiqotlarning asosiy talablaridan biri hisoblanadi.

Dori vositalarining xavfsizligini baholash, ayniqsa, parenteral qo‘llashga mo‘ljallangan preparatlar uchun muhim ahamiyatga ega. Infuzion eritmalar organizmga bevosita tizimli ravishda yuborilishi sababli ularning farmakologik ta’siri bilan bir qatorda, umumiy toksik ta’sir ehtimo-

lini ham dastlabki bosqichlarda aniqlash zarur. Preparatning organizm tomonidan qabul qilinishi, bir martalik yuborishdan keyingi umumiy holatning o‘zgarishi, klinik belgilar va letallik ko‘rsatkichlarini o‘rganish uning dastlabki xavfsizlik profilini shakllantirish imkonini beradi.

Preklinik toksikologik tadqiqotlar yangi dori vositalarining xavfsizligini baholashda muhim bosqichlardan biri bo‘lib, ular preparatning tirik organizmga ta’sirini nazorat qilinadigan eksperimental sharoitda o‘rganish imkonini beradi. Bunday tadqiqotlar davomida preparat yuborilgandan keyin hayvonlarning umumiy klinik holati, xulq-atvori, harakat faolligi, nafas olish xususiyatlari, tashqi ko‘rinishi hamda boshqa funksional o‘zgarishlari kuzatiladi. O‘tkir toksiklikni aniqlashda esa bir martalik yuborishdan keyingi reaksiyalar va kuzatuv davrida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan letallik holatlari muhim baholash mezonlari sifatida qaraladi.

Ko‘p komponentli dori vositalarini toksikologik jihatdan o‘rganish alohida ahamiyatga ega, chunki preparat tarkibiga kiruvchi faol moddalar birgalikda qo‘llanilganda ularning organizmga ta’siri individual komponentlarning alohida ta’siridan farq qilishi mumkin. Shu nuqtayi nazardan, preparat tarkibidagi faol moddalarning xavfsizlik xususiyatlarini kompleks baholash, ularning kombinatsiyasi natijasida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan umumiy toksik reaksiyalarni aniqlash va preparatning umumiy xavfsizlik profilini shakllantirish muhim ilmiy-amaliy vazifa hisoblanadi.

«GEPA-SEEM» infuzion eritmasi tarkibida L-sistein gidroxlorid, glitsin va monoammoniy glitsirrizinat mavjud bo‘lgan ko‘p komponentli preparat hisoblanadi. Mazkur preparatning infuzion eritma shaklida ishlab chiqarilishi uning parenteral qo‘llash uchun mo‘ljallanganligini belgilaydi. Shu sababli preparatning farmakologik xususiyatlarini o‘rganish bilan bir qatorda, uning toksikologik ko‘rsatkichlarini eksperimental sharoitda baholash ham muhim ahamiyatga ega.

«GEPA-SEEM» preparatining xavfsizlik profilini dastlabki baholashda o‘tkir toksiklikni aniqlash preparatni keyingi preklinik tadqiqotlarga yo‘naltirish uchun muhim ma’lumotlarni beradi. Bir martalik yuborishdan keyingi hayvonlarning umumiy holati, klinik belgilar va letallik ko‘rsatkichlarini o‘rganish orqali preparatning organizmga dastlabki toksik ta’siri haqida xulosa qilish imkoniyati yuzaga keladi. Olingan natijalar keyinchalik preparatning xavfsizligini yanada kengroq baholash, jumladan, takroriy yuborish, subakut va surunkali toksiklik hamda boshqa maxsus toksikologik tadqiqotlarni rejalashtirish uchun asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Shu munosabat bilan, mazkur tadqiqotning asosiy maqsadi «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining laboratoriya hayvonlaridagi o‘tkir toksik ta’sirini eksperimental sharoitda baholash, preparat yuborilgandan keyingi umumiy klinik holat va kuzatilishi mumkin bo‘lgan toksik reaksiyalarni aniqlash hamda uning dastlabki xavfsizlik profiliga baho berishdan iborat.

Tadqiqot maqsadi.«GEPA-SEEM» infuzion eritmasining turli dozalarini laboratoriya hayvonlariga bir martalik yuborish orqali uning o‘tkir toksik ta’sirini eksperimental sharoitda baholash, preparat ta’siridan keyin hayvonlarning umumiy klinik-funksional holatida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan o‘zgarishlarni aniqlash, toksik ta’sirning namoyon bo‘lish xususiyatlarini o‘rganish hamda olingan natijalar asosida preparatning LD_{50} ko‘rsatkichini baholashdan iborat.

Tadqiqot materiallari va usullari. Tadqiqot materiali sifatida «GEPA-SEEM» – 100 ml hajmdagi infuzion eritmasi tanlab olindi. Mazkur preparat ko‘p komponentli infuzion eritma bo‘lib, uning tarkibiga L-sistein gidroxlorid, glitsin va monoammoniy glitsirrizinat kiradi. Preparatning tarkibiy komponentlari hisobga olingan holda, uning organizmga bir martalik yuborilgandan keyingi umumiy toksik ta’sirini eksperimental sharoitda baholash maqsadga muvofiq deb topildi. Tadqiqotda «GEPA-SEEM» preparatining o‘tkir toksikligini baholash bilan bir qatorda, olingan natijalarni qiyosiy tahlil qilish maqsadida taqqoslash preparati sifatida «PROMETEY» infuzion eritmasidan ham foydalanildi. Har ikkala preparat bo‘yicha eksperimental kuzatuvlar hayvonlarning umumiy klinik-funksional holatida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan o‘zgarishlarni aniqlashga yo‘naltirildi.

O‘tkir toksiklikni o‘rganish bo‘yicha tajribalarda tana massasi 19–21 g bo‘lgan oq zotsiz sichqonlardan foydalanildi. Tadqiqotga jami 36 bosh laboratoriya hayvoni jalb qilindi. Eksperiment boshlanishidan oldin hayvonlar belgilangan karantin sharoitida saqlandi hamda ularning umumiy fiziologik holati kuzatib borildi. Tajribaga klinik jihatdan sog‘lom, tashqi ko‘rinishi va umumiy holatida yaqqol patologik o‘zgarishlar kuzatilmagan hayvonlar tanlab olindi. Eksperimental hayvonlardan foydalanishda ularning yashash sharoitlari, oziqlanishi va umumiy holatini nazorat qilishga e’tibor qaratildi. Hayvonlarning tana massasi tajriba davomida kuzatilib, preparat yuborilishidan oldingi va keyingi holatlari qayd etildi. Bunday yondashuv preparatning bir martalik yuborilishidan keyin organizmda yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan umumiy funksional o‘zgarishlarni baholash imkonini berdi.

«GEPA-SEEM» infuzion eritmasining o‘tkir toksikligini aniqlash bo‘yicha tadqiqot ikki seriyada amalga oshirildi. Asosiy eksperimental tadqiqotda preparat laboratoriya hayvonlariga bir martalik qorin bo‘shlig‘i ichiga yuborildi. Preparatning o‘tkir toksik ta’sirini doza oshib borishi sharoitida baholash maqsadida hayvonlar uchta eksperimental guruhga ajratildi.

1-jadval

«GEPA-SEEM» preparatining o‘tkir toksikligini o‘rganish sxemasi

Guruh	Hayvonlar soni	Doza
1-guruh	6	141 mg/kg
2-guruh	6	447 mg/kg
3-guruh	6	720 mg/kg

Har bir guruhdagi hayvonlarga tegishli doza preparat bir marta yuborish tamoyili asosida qorin bo‘shlig‘i ichiga yuborildi. Dozalarning bosqichma-bosqich oshirib borilishi preparatning organizmga ta’sirini turli miqdorlarda kuzatish va o‘tkir toksiklikning namoyon bo‘lish darajasini baholash imkonini berdi.

Taqqoslash maqsadida «PROMETEY» infuzion eritmasi ham o‘xshash eksperimental sxema asosida qo‘llanildi. Taqqoslash preparatidan foydalanish

«GEPA-SEEM» qo‘llanilganda kuzatilgan o‘zgarishlarni boshqa infuzion preparat fonida baholash va olingan natijalarning qiyosiy tavsifini shakllantirish imkonini berdi.

Preparatlar bir martalik yuborilgandan so‘ng laboratoriya hayvonlari 14 sutka davomida muntazam kuzatildi. Kuzatuv davrida hayvonlarning umumiy klinik va funksional holatiga alohida e’tibor qaratildi. Jumladan, tashqi ko‘rinish, tana holati, harakat faolligi, xulq-atvor reaksiyalari, oziq-ovqat va suv qabul qilishi, tana massasidagi o‘zgarishlar hamda preparat yuborilgandan keyin yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan patologik belgilar qayd etildi.

Kuzatuv davomida hayvonlarda holsizlik, harakat faolligining pasayishi yoki ortishi, nafas olishdagi o‘zgarishlar, koordinatsiyaning buzilishi, tirishish, titroq va boshqa yaqqol klinik belgilar mavjudligi yoki yo‘qligi baholandi. Shuningdek, preparat yuborilgandan keyingi davrda hayvonlarning yashovchanligi va letallik holatlari ham qayd etib borildi.

Tana massasining o‘zgarishi preparatning umumiy toksik ta’sirini baholashda qo‘shimcha ko‘rsatkich sifatida hisobga olindi. Kuzatuv davrida hayvonlarning oziqlanishi va suv iste’moli, umumiy faolligi hamda tashqi ko‘rinishidagi o‘zgarishlar muntazam nazorat qilindi. Aniqlangan barcha klinik belgilar ularning yuzaga kelish vaqti va davomiyligini hisobga olgan holda qayd etildi. O‘tkir toksiklikni baholashda asosiy e’tibor preparatning bir martalik yuborilishidan keyingi umumiy toksik reaksiyalar va letallik ko‘rsatkichlariga qaratildi. Olingan natijalar asosida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining turli dozalarda laboratoriya hayvonlariga ta’siri baholandi hamda preparatning o‘tkir toksikligi va LD_{50} ko‘rsatkichini aniqlash uchun dastlabki ma’lumotlar shakllantirildi.

Tadqiqot natijalari.Eksperimentning birinchi bosqichida «GEPA-SEEM» preparati turli dozalarda bir marta yuborilgan hayvonlarning umumiy holati va preparatga bo‘lgan dastlabki reaksiyalari baholandi. Kuzatuv jarayonida hayvonlarning tashqi ko‘rinishi, xulq-atvori, harakat faolligi, ovqat va suv qabul qilishi hamda umumiy fiziologik holatiga e’tibor qaratildi. Kuzatuv natijalariga ko‘ra, preparat qabul qilgan sichqonlarda yaqqol toksik reaksiyalarni ifodalovchi klinik belgilar aniqlanmadi. 141 mg/kg dozada «GEPA-SEEM» preparati yuborilgan hayvonlarda kuzatuv davomida tashqi ko‘rinish va xulq-atvorda salbiy yoki patologik o‘zgarishlar kuzatilmadi. Hayvonlarning umumiy holati saqlangan bo‘lib, harakatlanish faolligida sezilarli buzilishlar qayd etilmadi. Shuningdek, ovqat va suv qabul qilish jarayoni odatiy tarzda davom etgani kuzatildi. 447 mg/kg dozada preparat yuborilgan hayvonlarda ham umumiy holatning sezilarli darajada o‘zgargani qayd etilmadi. Kuzatuv davomida hayvonlarning harakat faolligi va umumiy fiziologik holati saqlangan. Tashqi ko‘rinishida, xulq-atvorida, ovqat va suv qabul qilishida yaqqol salbiy o‘zgarishlar kuzatilmadi. Mazkur dozada ham preparatning yaqqol toksik ta’sirini ko‘rsatuvchi belgilar aniqlanmadi. Tadqiqotning eng yuqori – **720 mg/kg dozasida** ham hayvonlarda o‘lim holati qayd etilmadi. Preparat yuborilgandan keyingi **14 kunlik kuzatuv davri** mobaynida hayvonlarning umumiy holati muntazam nazorat qilindi. Ushbu davr davomida tashqi ko‘rinish, xulq-atvor va umumiy fiziologik holatda preparatning yaqqol toksik ta’sirini ko‘rsatuvchi patologik belgilar aniqlanmadi. Hayvonlarning umumiy faolligi saqlangan bo‘lib, kuzatuv davomida sezilarli salbiy o‘zgarishlar qayd etilmadi.

2-jadval.

«GEPA-SEEM» infuzion eritmasining turli dozalaridagi letallik natijalari

Preparat	Doza, mg/kg	Hayvonlar soni	O‘lim holati
«GEPA-SEEM»	141	6	0/6
«GEPA-SEEM»	447	6	0/6
«GEPA-SEEM»	720	6	0/6

Hisobotdagi ma’lumotlarga ko‘ra, «GEPA-SEEM» preparatining tekshirilgan barcha dozalarida laboratoriya hayvonlari orasida letallik holati kuzatilmagan. Olingan natijalar asosida preparatning LD_{50} ko‘rsatkichi >720 mg/kg sifatida baholangan. Ya’ni, tadqiqotda qo‘llanilgan eng yuqori doza – 720 mg/kg gacha bo‘lgan diapazonda hayvonlar o‘limi qayd etilmaganligi sababli, preparatning o‘limga olib keluvchi o‘rtacha dozasi mazkur qiymatdan yuqori ekanligi ko‘rsatilgan. 14 sutkalik kuzatuv natijalarining tahlili shuni ko‘rsatdiki, «GEPA-SEEM» qabul qilgan hayvonlarda tadqiqot davri davomida umumiy holatning keskin yomonlashuvi kuzatilmagan. Shuningdek, hayvonlarning ovqat va suv iste’mol qilish jarayonida sezilarli buzilishlar hamda umumiy fiziologik holatida yaqqol patologik o‘zgarishlar qayd etilmagan. Mazkur kuzatuv natijalari preparatning o‘rganilgan dozalarida bir martalik yuborilgandan keyingi o‘tkir toksik ta’sirini baholashda muhim ko‘rsatkich sifatida qaraldi. Toksikologik tadqiqotlarda preparatning o‘tkir zararli ta’sirini baholashda dozani oshirish bilan bog‘liq ravishda yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan o‘zgarishlarni aniqlash, klinik belgilarni kuzatish va letallik holatlarini qayd etish muhim ahamiyatga ega. Bunday ko‘rsatkichlarning kompleks tahlili preparatning bir martalik yuborilgandan keyingi umumiy toksik ta’siriga dastlabki baho berish imkonini beradi. «GEPA-SEEM» preparati bilan o‘tkazilgan mazkur eksperimentda 141–720 mg/kg oralig‘idagi dozalar qo‘llanilgan. Tekshirilgan dozalarning hech birida laboratoriya hayvonlari o‘limi kuzatilmagan. Ushbu natija preparatning mazkur eksperimental sharoitlarda o‘rganilgan dozalar diapazonida yuqori darajadagi letal toksik ta’sir namoyon qilmaganligini ko‘rsatadi. Bunda preparatning nafaqat o‘lim holatlariga, balki kuzatuv davomida qayd etilgan umumiy klinik holatga ta’siri ham hisobga olindi. Tadqiqotda qo‘llanilgan eng yuqori doza 720 mg/kg bo‘lib, aynan ushbu dozada ham letal natija qayd etilmagan. Shu sababli mazkur tajriba sharoitida LD_{50} qiymatini aniq raqam sifatida belgilash imkoniyati mavjud bo‘lmagan. Olingan natijalarga asoslanib, preparatning LD_{50} ko‘rsatkichi 720 mg/kg dan yuqori deb baholangan. Bu qiymat tadqiqotda tekshirilgan maksimal doza chegarasiga nisbatan preparatning o‘tkir letal toksikligini tavsiflovchi ko‘rsatkich sifatida qabul qilindi.

Shuni alohida ta’kidlash lozimki, mazkur natijalar faqat «GEPA-SEEM» preparatining o‘tkir toksikligini o‘rganish doirasida olingan eksperimental ma’lumotlarni ifodalaydi. Shuning uchun ushbu natijalarni preparatning barcha turdagi toksikologik xavflari to‘liq o‘rganilgan degan ma’noda talqin qilish mumkin emas. O‘tkir toksiklikning past darajada namoyon bo‘lishi preparatning uzoq muddatli qo‘llanilishida yoki boshqa maxsus sharoitlarda xavfsizligi to‘liq ta’minlanganligini avtomatik ravishda anglatmaydi.

Xususan, uzoq muddatli va takroriy

yuborish bilan bog‘liq toksikologik tadqiqotlar, shuningdek, maxsus toksikologik baholashlar mazkur eksperimentning predmeti bo‘lmagan. Shu sababli «GEPA-SEEM» preparatining umumiy xavfsizlik profilini to‘liq tavsiflash uchun keyingi bosqichlarda tegishli toksikologik tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiqdir. Mazkur eksperimentda olingan LD_{50} >720 mg/kg ko‘rsatkichi esa preparatning o‘tkir toksikligini dastlabki baholash uchun muhim natija hisoblanadi.

XULOSA

«GEPA-SEEM» infuzion eritmasining o‘tkir toksik ta’siri tana massasi 19–21 g bo‘lgan oq zotsiz sichqonlarda eksperimental usulda baholandi. Tadqiqot davomida preparatning turli dozalarida bir martalik yuborilgandan keyingi hayvonlarning umumiy klinik va fiziologik holati, tashqi ko‘rinishi, xulq-atvori hamda preparat ta’sirida yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan patologik o‘zgarishlar kuzatib borildi.

«GEPA-SEEM» preparatining 141, 447 va 720 mg/kg dozalarida olib borilgan 14 sutkalik kuzatuv davomida laboratoriya hayvonlari orasida o‘lim holati qayd etilmadi. Shuningdek, tajriba davrida hayvonlarning tashqi ko‘rinishi, umumiy holati va fiziologik faoliyatida preparat ta’siriga xos bo‘lgan yaqqol patologik yoki toksik o‘zgarishlar aniqlanmadi. Tadqiqotda qo‘llanilgan eng yuqori – 720 mg/kg dozada ham letallik holatining kuzatilmaganligi «GEPA-SEEM» preparatining LD_{50} ko‘rsatkichi ushbu qiymatdan yuqori ekanligini ko‘rsatdi. Shu asosda preparatning LD_{50} ko‘rsatkichi >720 mg/kg sifatida baholandi.

Umuman olganda, olingan natijalar «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining mazkur eksperimental sharoitlarda va o‘rganilgan dozalar diapazonida yaqqol letal o‘tkir toksik ta’sir namoyon qilmaganligini ko‘rsatadi. Ushbu ma’lumotlar preparatning dastlabki toksikologik xavfsizlik profilini baholash uchun asos bo‘lib xizmat qiladi. Shu bilan birga, mazkur natijalar faqat o‘tkir toksiklik doirasida olingan bo‘lib, preparatning to‘liq toksikologik xavfsizligi haqida yakuniy xulosa chiqarish uchun qo‘shimcha, jumladan, uzoq muddatli va maxsus toksikologik tadqiqotlarni amalga oshirish talab etiladi.

ADABIYOTLAR

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Ленинград, 1963. – С. 81–90.

2. Бурбело А.Т., Шаблов А.В. Современные лекарственные средства. – Москва, 2007. – С. 284.

3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – Москва, 2008. – С. 27–30

4. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – С. 41–54.

5. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. – Киев, 2002. – С. 356–374.

6. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.

7. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. – Киев, 2002. – 91 с.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

РЕЗЮМЕ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА «ГЕПА-SEEM»

Умирдинова Волидахон Ғофуржоновна, Нормахматов Нодирали Соҳобаталиевич, Тоштемирова Чарос Тоштемировна, Рахмонова Дилфуза Сайфулло кизи

Ташкентский фармацевтический институт
dilfuzarakhmonova44@gmail.ru

Ключевые слова: *«ГЕПА-SEEM», инфузионный раствор, острая токсичность, LD_{50}, токсикология, экспериментальное исследование, беспородные белые мыши, токсикологическая оценка, доза, безопасность.*

В статье представлены результаты экспериментальной оценки острой токсичности инфузионного раствора «ГЕПА-SEEM». Объектом исследования являлся инфузионный раствор объемом 100 мл, содержащий L-цистеина гидрохлорид, глицин и моноаммоний глицирризинат. Для оценки токсикологического действия использовали беспородных белых мышей массой 19–21 г. Препарат вводили животным однократно внутрибрюшинно в дозах 141, 447 и 720 мг/кг. В течение последующих 14 суток контролировали общее состояние животных, внешний вид, двигательную активность, потребление пищи и воды, динамику массы тела, а также наличие патологических изменений. Анализ результатов эксперимента показал отсутствие случаев гибели животных при всех исследованных дозах. В течение периода наблюдения также не выявлено выраженных патологических признаков, связанных с воздействием препарата. Доза 720 мг/кг являлась максимальной из использованных в исследовании, при этом летальных случаев также не наблюдалось. На основании полученных данных значение LD_{50} для препарата «ГЕПА-SEEM» было определено как более 720 мг/кг. Полученные результаты позволяют охарактеризовать профиль острой токсичности препарата в изученных экспериментальных условиях.

SUMMARY

EXPERIMENTAL EVALUATION OF ACUTE TOXICITY PARAMETERS OF “HEPA-SEEM” INFUSION SOLUTION

Umirdinova Volidaxon G‘ofurjonovna, Normaxamatov Nodirali Soxobatalievich, Toshtemirova Charos Toshtemirovna, Raxmonova Dilfuza Sayfullo qizi

Tashkent Pharmaceutical Institute
dilfuzarakhmonova44@gmail.ru

Keywords: *“HEPA-SEEM”, infusion solution, acute toxicity, LD_{50}, toxicology, experimental study, outbred white mice, toxicological evaluation, dose, safety*

This article presents the results of an experimental evaluation of the acute toxicity of the “HEPA-SEEM” infusion solution. The study object was a 100 mL infusion solution containing L-cysteine hydrochloride, glycine, and monoammonium glycyrrhizinate. Outbred white mice weighing 19–21 g were used to assess the toxicological effects of the preparation. The preparation was administered to the animals as a single intraperitoneal injection at doses of 141, 447, and 720 mg/kg. During the subsequent 14-day observation period, the general condition, external appearance, motor activity, food and water consumption, body weight, and the presence of pathological changes were monitored. Analysis of the experimental results showed that no animal deaths occurred at any of the doses studied. No pronounced pathological signs associated with the administration of the preparation were observed during the observation period. The dose of 720 mg/kg was the highest dose used in the study, and no mortality was observed at this dose either. Based on these findings, the LD_{50} value of the “HEPA-SEEM” preparation was determined to be greater than 720 mg/kg. The obtained results allow the acute toxicity profile of the preparation to be characterized under the experimental conditions studied.

UDK 615.276:615.015.4

«GEPA-SEEM» MURAKKAB TARKIBLI INFUZION ERITMASINING KLINIK OLDI GEPATOPROTEKTOR FAOLLIGINI BAHOLASH

[1]Umirdinova Volidaxon G‘ofurjonovna- ORCID: 0009-0003-4352-7953,
[1]Normaxamatov Nodirali Soxobatalievich- ORCID: 0000-0003-0617-2180,
[1]Toshtemirova Charos Toshtemirovna - ORCID: 0009-0003-2785-0817,
[2]To‘g‘izboyev Sunnatulla Usmon o‘g‘li - ORCID: https://orcid.org/0009-0003-2785-0817

[1]Toshkent farmatsevtika institute
[2]Samarqand davlat universiteti
toshtemirovac@gmail.com

Kalit so‘zlar: *«GEPA-SEEM», gepatoprotektor faollik, surunkali gepatit, klinikadan oldingi tadqiqotlar, ALT, AST, monoammoniy glitsirrizinat, L-sistein gidroxloridi, glitsin, eksperimental farmakologiya.*

Maqolada monoammoniy glitsirrizinat, L-sistein gidroxloridi va glitsin saqlovchi «GEPA-SEEM» murakkab tarkibli infuzion eritmasining klinikadan oldi gepatoprotektor faolligini tadqiqotlarda baholash natijalari keltirilgan. Eksperimental tadqiqotda surunkali gepatit modeli qo‘llanilib, preparatning ta’siri qon zardobidagi alaninaminotransferaza (ALT) va aspartataminotransferaza (AST) faolligi asosida baholangan. Tadqiqotda intakt hayvonlar, patologik nazorat, «GEPA-SEEM» preparati va «PROMETEY» taqqoslash preparati qo‘llanilgan guruhlar o‘rganilgan. Hisobotda keltirilgan natijalarga ko‘ra, patologik nazorat guruhida ALT va AST faolligi oshgan, «GEPA-SEEM» qo‘llanilgan guruhda esa ushbu ko‘rsatkichlar patologik nazoratga nisbatan pasaygan. Natijalar preparatning eksperimental gepatoprotektor faolligini baholash uchun biokimyoviy asos beradi. Preparat ta’sirini to‘liq tavsiflash uchun qo‘shimcha biokimyoviy, morfologik va statistik tahlillar talab etiladi.

Kirish. Jigar organizmning asosiy metabolik a’zolaridan biri bo‘lib, oqsillar, lipidlar va uglevodlar almashinuvi, biologik faol moddalar biotransformatsiyasi hamda toksik birikmalarni zararsizlantirishda ishtirok etadi. Bundan tashqari, jigar organizmda moddalar almashinuvi jarayonlarining muvozanatini ta’minlash, qon tarkibidagi ayrim moddalar miqdorini tartibga solish, endogen metabolitlarni qayta ishlash hamda turli xil kimyoviy birikmalarning organizmdan chiqarilishiga tayyorlanishida muhim funksional ahamiyatga ega. Jigar to‘qimasida kechadigan ushbu jarayonlarning o‘zaro bog‘liqligi uning organizmning ichki muhitini barqaror saqlashdagi rolini belgilaydi. Shu sababli jigar faoliyatining buzilishi ko‘plab fiziologik va biokimyoviy jarayonlarning izdan chiqishiga sabab bo‘lishi mumkin.Jigar hujayralarining shikastlanishi ushbu jarayonlarning buzilishiga va qon zardobida ayrim fermentlar faolligining o‘zgarishiga olib kelishi mumkin. Gepatotsitlarning funksional holati

buzilganda hujayra membranalarining o‘tkazuvchanligi o‘zgarib, hujayra ichida joylashgan fermentlarning qon oqimiga chiqishi kuchayadi. Natijada qon zardobida ayrim fermentlarning faolligi me’yoriy ko‘rsatkichlarga nisbatan ortishi kuzatilishi mumkin. Bunday o‘zgarishlar jigar to‘qimasida yuz berayotgan patologik yoki toksik jarayonlarning mavjudligi va darajasini baholashda muhim laborator mezonlardan biri hisoblanadi. Shu bilan birga, fermentativ ko‘rsatkichlarning o‘zgarishi jigar hujayralaridagi zararlanishning tabiati va davomiyligi bilan ham bog‘liq bo‘lishi mumkin. Jigar faoliyatining buzilishiga turli xil omillar sabab bo‘lishi mumkin. Jumladan, ayrim kimyoviy moddalar, dori vositalarining metabolitlari, toksik birikmalar, oksidlovchi stress, infeksion omillar hamda moddalar almashinuvidagi buzilishlar jigar hujayralarining strukturaviy va funksional holatiga salbiy ta’sir ko‘rsatishi ehtimoli mavjud. Bunday holatlarda gepatotsitlarning himoya mexanizmlari susayishi, hujayra membranalarining barqarorligi buzilishi va oksidlanish-qaytarilish jarayonlarining muvozanati o‘zgarishi mumkin. Shu nuqtayi nazardan, jigarni himoya qiluvchi va uning funksional holatini tiklashga yordam beruvchi farmakologik vositalarni izlash hamda ularning biologik faolligini ilmiy asosda baholash dolzarb yo‘nalishlardan biri hisoblanadi. Gepatoprotektor xususiyatga ega dori vositalarini ishlab chiqishda ularning farmakologik faolligini eksperimental modellarda baholash muhim ahamiyatga ega. Klinikadan oldingi tadqiqotlarda jigar shikastlanishining biokimyoviy ko‘rsatkichlari, morfologik o‘zgarishlar va hayvonlarning umumiy funksional holati preparat ta’sirini kompleks baholash uchun qo‘llaniladi. Eksperimental modelni to‘g‘ri tanlash tekshirilayotgan preparatning farmakologik ta’sirini obyektiv aniqlash imkonini beradi. Bunda nazorat guruhi va tajriba guruhlarida olingan natijalarni o‘zaro taqqoslash preparat ta’sirining yo‘nalishini aniqlash uchun muhim hisoblanadi. Klinikagacha bo‘lgan tadqiqotlarda jigar shikastlanishining biokimyoviy belgilarini aniqlash bilan bir qatorda, jigar to‘qimasining morfologik holatini o‘rganish ham alohida ahamiyat kasb etadi. Biokimyoviy ko‘rsatkichlar funksional o‘zgarishlar haqida ma’lumot bersa, morfologik tekshiruvlar hujayra va to‘qima darajasida yuzaga kelgan strukturaviy o‘zgarishlarni aniqlash imkonini beradi. Ushbu ikki turdagi ma’lumotlarni birgalikda baholash eksperimental preparatning gepatoprotektor xususiyatlari to‘g‘risida yanada to‘liq xulosa shakllantirishga yordam beradi. Shuningdek, tajriba hayvonlarining umumiy holati, tana vaznidagi o‘zgarishlar, faollik darajasi va boshqa funksional belgilar ham preparatning umumiy biologik ta’sirini baholashda qo‘shimcha mezon sifatida xizmat qilishi mumkin. Alaninaminotransferaza (ALT) va aspartataminotransferaza (AST) faolligi jigar hujayralari shikastlanishini baholashda keng qo‘llaniladigan laboratoriya ko‘rsatkichlaridir. Ushbu fermentlar aminokislotalar almashinuvi bilan bog‘liq transaminatsiya jarayonlarida ishtirok etib, hujayralarning metabolik faoliyatida muhim o‘rin egallaydi. Gepatotsitlar zararlanganda hujayra ichidagi fermentlarning qon zardobiga ajralib chiqishi natijasida ALT va AST faolligining o‘zgarishi kuzatilishi mumkin. Shu sababli mazkur fermentlar faolligini aniqlash eksperimental gepatoprotektor vositalarning samaradorligini baholashda amaliy jihatdan qulay va informativ usullardan biri hisoblanadi.

ALT faolligining o‘zgarishi ko‘proq ge-

patotsitlarning funksional va strukturaviy holati bilan bog‘liq bo‘lsa, AST ko‘rsatkichining o‘zgarishiga jigar bilan bir qatorda boshqa to‘qimalardagi jarayonlar ham ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Biroq ushbu fermentlarning natijalarini birgalikda tahlil qilish jigar to‘qimasining zararlanishi to‘g‘risida muhim ma’lumot olish imkonini beradi. Shuning uchun ALT va AST ko‘rsatkichlarini alohida emas, balki tajribaning boshqa natijalari bilan kompleks ravishda baholash ilmiy jihatdan maqsadga muvofiqdir. Biroq ushbu fermentlar natijalarini boshqa biokimyoviy va morfologik ma’lumotlar bilan birgalikda talqin qilish lozim, chunki AST miqdori boshqa to‘qimalar shikastlanishida ham o‘zgarishi mumkin [1, 2]. Eksperimental tadqiqotlarda fermentlar faolligining o‘zgarish dinamikasini kuzatish ham muhim ahamiyatga ega. Preparat qo‘llanilgandan so‘ng ALT va AST ko‘rsatkichlarining me’yoriy qiymatlarga yaqinlashishi yoki patologik model fonida kuzatilgan o‘zgarishlarning kamayishi preparatning jigar hujayralarini himoyalash xususiyatini ko‘rsatuvchi omillardan biri bo‘lishi mumkin. Shu bilan birga, olingan natijalarni statistik qayta ishlash orqali tajriba guruhlari o‘rtasidagi farqlarning ishonchliligini aniqlash tadqiqot xulosalarining ilmiy asoslanganligini oshiradi. «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi tarkibida monoammoniy glitsirrizinat, L-sistein gidroxloridi va glitsin mavjud. Preparat tarkibiga kiruvchi ushbu komponentlarning mavjudligi uning jigar faoliyatiga ta’sirini eksperimental sharoitda o‘rganish uchun asos bo‘lib xizmat qiladi. Mazkur tarkibiy qismlarning biologik xususiyatlarini hisobga olgan holda, preparatning jigar hujayralarining funksional holatini saqlash va shikastlanish sharoitida yuzaga keladigan biokimyoviy o‘zgarishlarni kamaytirish imkoniyatini baholash ilmiy-amaliy jihatdan muhimdir. Mazkur preparatning gepatoprotektor faolligini eksperimental sharoitda baholash uning jigar shikastlanishi bilan bog‘liq biokimyoviy o‘zgarishlarga ta’sirini o‘rganish imkonini beradi. Bunda preparatning ta’sirini baholashda nafaqat alohida laborator ko‘rsatkichlar, balki ularning o‘zgarish yo‘nalishi, tajriba guruhlari bilan farqi va boshqa kuzatuv natijalari ham hisobga olinishi lozim. Ayniqsa, ALT va AST faolligining o‘zgarishlari preparatning jigar hujayralariga potensial himoyalovchi ta’sirini tavsiflashda asosiy ko‘rsatkichlardan biri sifatida qaralishi mumkin. Shunday qilib, «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining gepatoprotektor xususiyatlarini eksperimental sharoitda o‘rganish jigar shikastlanishi fonida yuzaga keladigan funksional va biokimyoviy o‘zgarishlarni aniqlash, ularning preparat qo‘llanilgandan keyingi dinamikasini baholash hamda olingan natijalarni nazorat ko‘rsatkichlari bilan taqqoslash imkonini beradi. Mazkur yondashuv preparatning jigar to‘qimasiga ehtimoliy himoyalovchi ta’sirini ilmiy jihatdan asoslash, uning farmakologik faolligini kompleks baholash va keyingi tadqiqotlar uchun zarur ilmiy ma’lumotlarni shakllantirishga xizmat qiladi.

Tadqiqotning maqsadi – Eksperimental surunkali gepatit modelida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining gepatoprotektor faolligini baholash, bunda qon zardobidagi alaninaminotransferaza (ALT) va aspartataminotransferaza (AST) fermentlari faolligining o‘zgarishlarini aniqlash, olingan natijalarni nazorat guruhi ko‘rsatkichlari bilan taqqoslash hamda preparatning jigar hujayralarini himoyalovchi ta’sirini qiyosiy jihatdan baholash. Shuningdek, «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining gepatoprotektor samaradorligi

tegishli ko‘rsatkichlar bo‘yicha taqqoslash preparati «PROMETEY»ning ta’sir natijalari bilan qiyosiy tahlil qilinib, preparatlarning eksperimental surunkali gepatit sharoitidagi farmakologik faolligi yuzasidan xulosa chiqarish.

Tadqiqot materiallari va usullari: Tadqiqot obyekti sifatida «Samarkand England Eco-Medical» MChJ (O‘zbekiston) tomonidan ishlab chiqarilgan «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi hamda Shijiazhuang No. 4 Pharmaceutical Co., Ltd. (Xitoy Xalq Respublikasi) tomonidan ishlab chiqarilgan «PROMETEY» taqqoslash preparatidan foydalanildi. Tadqiqot davomida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining eksperimental sharoitdagi gepatoprotektor faolligi «PROMETEY» preparati bilan qiyosiy ravishda o‘rganildi. Gepatoprotektor faollikni baholash bo‘yicha eksperimental tadqiqotlar tana vazni 180–200 g bo‘lgan 24 bosh oq, naslsiz erkak kalamushlarda olib borildi. Tajriba hayvonlari belgilangan tartibda 6 boshdan iborat to‘rtta guruhga ajratildi. Hayvonlarni guruhlarga taqsimlashda ularning tana vazni va umumiy fiziologik holati hisobga olindi.

Tadqiqotda quyidagi eksperimental guruhlar shakllantirildi:

1. Tajriba hayvonlari guruhi – sog‘lom hayvonlardan tashkil topgan intakt guruh.

2. Patologik nazorat guruhi – eksperimental surunkali gepatit modeli chaqirilgan, biroq gepatoprotektor preparat qo‘llanilmagan hayvonlar guruhi.

3. «GEPA-SEEM» guruhi – eksperimental surunkali gepatit modeli shakllantirilgan va ushbu guruh hayvonlariga «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi qo‘llanilgan.

4. «PROMETEY» guruhi – eksperimental surunkali gepatit modeli shakllantirilgan va taqqoslash preparati sifatida «PROMETEY» qo‘llanilgan hayvonlar guruhi.

Eksperimental surunkali gepatit modeli etanol va tetraxlormetan ta’sirida chaqirildi. Patologik modelni shakllantirish jarayonida jigar to‘qimasida surunkali shikastlanishga xos funksional o‘zgarishlarni yuzaga keltirish ko‘zda tutildi. Eksperimental model hosil qilingandan so‘ng tegishli guruhlarga «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi va «PROMETEY» taqqoslash preparati qo‘llanildi.

Preparatlarning gepatoprotektor faolligini baholash uchun tajriba yakunida hayvonlardan qon namunalari olindi. Olingan qon namunalaridan qon zardobi ajratilib, unda jigar hujayralarining funksional holatini tavsiflovchi biokimyoviy ko‘rsatkichlar – alaninaminotransferaza (ALT) va aspartataminotransferaza (AST) fermentlari faolligi aniqlandi. ALT va AST faolligi standart reaktivlar yordamida tegishli biokimyoviy usul asosida aniqlandi. Mazkur fermentlar faolligining aniqlanishi eksperimental surunkali gepatit sharoitida jigar hujayralarining zararlanish darajasini hamda qo‘llanilgan preparatlarning jigar to‘qimasiga ehtimoliy himoyalovchi ta’sirini baholash uchun asosiy biokimyoviy mezon sifatida tanlandi.

Tadqiqot natijalari har bir eksperimental guruh bo‘yicha qayd etilib, ALT va AST faolligining o‘zgarishlari qiyosiy tahlil qilindi. Bunda intakt guruh ko‘rsatkichlari fiziologik fonni, patologik nazorat guruhi ko‘rsatkichlari esa eksperimental surunkali gepatit fonidagi o‘zgarishlarni ifodalovchi mezon sifatida qabul qilindi. «GEPA-SEEM» qo‘llanilgan guruh natijalari patologik nazorat va «PROMETEY» qo‘llanilgan guruh ko‘rsatkichlari bilan taqqoslandi. Shunday qilib, eksperimental tadqiqotning asosiy baholash mezonlari sifatida qon zardobidagi ALT va AST faolligi tanlanib, ushbu ko‘rsatkichlar asosida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining eksperimental surunkali gepatit modelida-

gi gepatoprotektor faolligi «PROMETEY» taqqoslash preparati bilan qiyosiy ravishda baholandi.

Tadqiqot natijalari va muhokama: Eksperimental surunkali gepatit modelida patologik nazorat guruhidagi hayvonlarning qon zardobida ALT va AST faolligining oshgani aniqlandi. Patologik nazorat guruhida ALT faolligi 242, AST faolligi esa 292 ni tashkil etdi. Mazkur ko‘rsatkichlarning yuqori qiymatlarda qayd etilishi eksperimental model sharoitida jigar hujayralarining funksional holatida o‘zgarishlar yuzaga kelganligini ko‘rsatadi. Transaminazalar faolligining ortishi gepatotsitlar membranalari zararlanishi natijasida hujayra ichki fermentlarining qon zardobiga chiqishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

1-jadval.

Eksperimental surunkali gepatit modelida ALT va AST faolligi

Guruh	Tana vazni (g)	ALT	AST
Intakt guruh	188 ± 6,3	118 ± 4,9	167 ± 7,3
Patologik nazorat	187 ± 6,0	242 ± 7,7	292 ± 9,6
«GEPA-SEEM»	191 ± 7,3	156 ± 7,3	211,5 ± 4,6
«PROMETEY»	186 ± 3,9	157 ± 3,7	213,7 ± 3,07

Shu sababli ALT va AST faolligi eksperimental surunkali gepatit modelidagi biokimyoviy o‘zgarishlarni tavsiflovchi muhim ko‘rsatkichlar sifatida baholandi. «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi qo‘llanilgan guruhda ALT va AST faolligining patologik nazorat guruhiga nisbatan pasayishi kuzatildi. Mazkur guruhda ALT faolligi 156, AST faolligi esa 211,5 ni tashkil etdi. Patologik nazorat guruhi bilan solishtirilganda ALT faolligi 86 birlikka, AST faolligi esa 80,5 birlikka kamaygan. Ushbu o‘zgarishlar patologik nazorat guruhiga nisbatan ALT faolligining 35,5% ga, AST faolligining esa 27,6% ga pasayganini ko‘rsatadi. «GEPA-SEEM» preparati qo‘llanilgan guruhda transaminazalar faolligining kamayishi eksperimental surunkali gepatit sharoitida jigar hujayralari zararlanishi bilan bog‘liq biokimyoviy o‘zgarishlarning susayganligini ko‘rsatuvchi muhim belgi sifatida baholanishi mumkin. Ayniqsa, ALT faolligining 242 dan 156 gacha kamayishi ushbu ferment bo‘yicha sezilarli pasayish mavjudligini ko‘rsatadi. AST faolligining 292 dan 211,5 gacha kamayishi ham preparat qo‘llanilgan guruhda patologik nazoratga nisbatan ijobiy yo‘nalishdagi o‘zgarish kuzatilganligini ko‘rsatadi. Shu jihatdan, olingan ma’lumotlar «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining eksperimental sharoitdagi gepatoprotektor faolligini baholash uchun muhim biokimyoviy asos bo‘lib xizmat qiladi. Taqqoslash preparati «PROMETEY» qo‘llanilgan guruhda ham ALT va AST faolligining patologik nazorat guruhiga nisbatan pasayishi qayd etildi. Ushbu guruhda ALT faolligi 157, AST faolligi esa 213,7 ni tashkil etdi. Patologik nazorat guruhi bilan taqqoslanganda ALT faolligi 85 birlikka, AST faolligi esa 78,3 birlikka kamaygan. Foizlarda ushbu pasayish ALT uchun 35,1%, AST uchun esa 26,8% ni tashkil etdi.

Olingan natijalar «GEPA-SEEM» va «PROMETEY» preparatlari qo‘llanilgan guruhlarda transaminazalar faolligining patologik nazorat guruhiga nisbatan bir xil

yo‘nalishda o‘zgarganligini ko‘rsatadi. Har ikkala guruhda ham ALT va AST faolligining pasayishi kuzatilgan bo‘lib, bu holat preparatlarning eksperimental surunkali gepatit modeli sharoitida jigar hujayralarining funksional holatiga ta’sir ko‘rsatganligini ko‘rsatishi mumkin. «GEPA-SEEM» va «PROMETEY» guruhlarining ko‘rsatkichlari o‘zaro qiyoslanganda, ularning ALT va AST bo‘yicha o‘rtacha qiymatlari bir-biriga juda yaqin ekanligi aniqlandi. «GEPA-SEEM» guruhida ALT faolligi 156, AST faolligi 211,5 bo‘lgan bo‘lsa, «PROMETEY» guruhida ushbu ko‘rsatkichlar mos ravishda 157 va 213,7 ni tashkil etdi. Demak, «GEPA-SEEM» guruhida ALT qiymati «PROMETEY» guruhiga nisbatan 1 birlik, AST qiymati esa 2,2 birlik past bo‘lgan. Patologik nazorat guruhiga nisbatan kamayish darajasi ham ikki preparat uchun yaqin qiymatlarni ko‘rsatdi. «GEPA-SEEM» guruhida ALT va AST faolligining pasayishi mos ravishda 35,5% va 27,6% ni tashkil etgan bo‘lsa, «PROMETEY» guruhida ushbu ko‘rsatkichlar 35,1% va 26,8% ga teng bo‘ldi. Mazkur natijalar «GEPA-SEEM» va «PROMETEY» preparatlari qo‘llanilgan guruhlarda o‘rganilgan biokimyoviy ko‘rsatkichlarning o‘zgarish dinamikasi bir-biriga yaqin bo‘lganligini ko‘rsatadi. ALT va AST faolligining patologik nazorat guruhiga nisbatan kamayishi jigar hujayralarining shikastlanishi bilan bog‘liq fermentativ o‘zgarishlarning susayganligini ko‘rsatuvchi belgilar qatoriga kiritilishi mumkin. Biroq ushbu natijalarni preparatning gepatoprotektor ta’sirini tasdiqlovchi yagona mezon sifatida baholash maqsadga muvofiq emas. Chunki jigar faoliyatining funksional holatini to‘liq tavsiflash uchun bir nechta biokimyoviy va morfologik ko‘rsatkichlarni kompleks ravishda baholash talab etiladi. Shu nuqtayi nazardan, «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining gepatoprotektor faolligini yanada to‘liq tavsiflash uchun ALT va AST bilan bir qatorda bilirubin, ishqoriy fosfataza, γ-glutamiltransferaza, umumiy oqsil va boshqa tegishli biokimyoviy ko‘rsatkichlarni aniqlash maqsadga muvofiqdir. Jigar to‘qimasining gistologik holatini o‘rganish esa preparat ta’sirida yuzaga keladigan morfologik o‘zgarishlarni aniqlash va biokimyoviy natijalarni qo‘shimcha ravishda asoslash imkonini beradi [1, 2].

Umuman olganda, eksperimental surunkali gepatit modelida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi qo‘llanilgan guruhda qon zardobidagi ALT va AST faolligi patologik nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda 35,5% va 27,6% ga kamaygan. «PROMETEY» taqqoslash preparati qo‘llanilgan guruhda esa ushbu ko‘rsatkichlar mos ravishda 35,1% va 26,8% ga pasaygan. «GEPA-SEEM» guruhida ALT va AST qiymatlarining «PROMETEY» guruhidagi natijalarga yaqinligi ushbu preparatlarning eksperimental sharoitda transaminazalar faolligiga o‘xshash yo‘nalishda ta’sir ko‘rsatganligini ko‘rsatadi. Olingan ma’lumotlar «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining eksperimental surunkali gepatit modelidagi gepatoprotektor faolligini baholashda muhim biokimyoviy ko‘rsatkich sifatida xizmat qiladi.

XULOSA

1. Eksperimental surunkali gepatit modelida olib borilgan tadqiqotlar natijasida patologik nazorat guruhidagi hayvonlarda qon zardobidagi ALT va AST faolligi intakt guruhga nisbatan yuqori ekanligi aniqlandi. Mazkur o‘zgarishlar eksperimental sharoitda jigar to‘qimalarining funksional holatida buzilishlar yuzaga kelganligini va gepatotsitlar zararlanishi bilan bog‘liq biokimyoviy o‘zgarishlar shakllanganligini ko‘rsatadi. ALT va AST faolligining oshishi eksperimental

surunkali gepatit modelining shakllanganligini baholashda muhim biokimyoviy ko‘rsatkich sifatida xizmat qildi.

2. «GEPA-SEEM» infuzion eritmasi qo‘llanilgan hayvonlar guruhida qon zardobidagi transaminazalar faolligining patologik nazorat guruhiga nisbatan kamayishi kuzatildi. Ushbu guruhda ALT faolligi 156 birlikni, AST faolligi esa 211,5 birlikni tashkil etdi. Mazkur natijalar patologik nazorat guruhida qayd etilgan yuqori ko‘rsatkichlar bilan taqqoslanganda, preparat qo‘llanilganidan so‘ng jigar faoliyati bilan bog‘liq biokimyoviy ko‘rsatkichlarda ijobiy yo‘nalishdagi o‘zgarish yuzaga kelganligini ko‘rsatadi.

3. O‘rtacha qiymatlar asosida baholanganda, «GEPA-SEEM» qo‘llanilgan guruhda ALT faolligi patologik nazorat guruhiga nisbatan taxminan 35,5% ga, AST faolligi esa 27,6% ga past bo‘lgan. Transaminazalar faolligining bunday kamayishi eksperimental surunkali gepatit sharoitida preparatning jigar hujayralari zararlanishi bilan bog‘liq fermentativ o‘zgarishlarni susaytirishga ijobiy ta’sir ko‘rsatishi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, mazkur natijalar preparatning gepatoprotektor faolligini dastlabki biokimyoviy baholash uchun muhim ma’lumot sifatida qaralishi mumkin.

4. «PROMETEY» taqqoslash preparati qo‘llanilgan guruhda ham patologik nazoratga nisbatan ALT va AST faolligining kamayishi qayd etildi. Ushbu guruhda ALT faolligi 157 birlikni, AST faolligi esa 213,7 birlikni tashkil etdi. «GEPA-SEEM» va «PROMETEY» guruhlarining o‘rtacha qiymatlari o‘zaro taqqoslanganda, ularning natijalari bir-biriga yaqin bo‘lganligi kuzatildi. Biroq ikki preparatning gepatoprotektor ta’sirini statistik jihatdan to‘liq va ishonchli qiyoslash uchun individual ko‘rsatkichlar, variatsiya darajasi, statistik mezonlar hamda p-qiymatlarni o‘z ichiga olgan qo‘shimcha statistik tahlil natijalari zarur.

5. Olingan natijalar «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining eksperimental surunkali gepatit modelida ALT va AST kabi asosiy biokimyoviy ko‘rsatkichlarga ijobiy yo‘nalishda ta’sir ko‘rsatishi mumkinligini ko‘rsatdi. Preparat tarkibidagi monoammoniy glitsirrizinat, L-sistein gidroxloridi va glitsin kabi komponentlarning mavjudligi uning kuzatilgan biologik ta’sirini kompleks ravishda o‘rganish uchun asos yaratadi. Shu sababli «GEPA-SEEM»ning gepatoprotektor xususiyatlarini yanada chuqurroq o‘rganish va olingan natijalarni boshqa biokimyoviy hamda morfologik ko‘rsatkichlar bilan to‘ldirish maqsadga muvofiqdir.

6. Umuman olganda, eksperimental surunkali gepatit sharoitida «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining qo‘llanilishi qon zardobidagi ALT va AST faolligining patologik nazoratga nisbatan kamayishi bilan namoyon bo‘ldi. Ushbu o‘zgarishlar preparatning eksperimental gepatoprotektor faolligini dastlabki baholash uchun muhim asos bo‘lib xizmat qiladi. Biroq faqat ALT va AST ko‘rsatkichlari asosida preparatning to‘liq gepatoprotektor samaradorligi to‘g‘risida yakuniy xulosa chiqarish cheklangan hisoblanadi. Preparatning ta’sir mexanizmlarini to‘liqroq ochib berish uchun bilirubin, ishqoriy fosfataza, γ-glutamiltransferaza, umumiy oqsil kabi qo‘shimcha biokimyoviy ko‘rsatkichlarni aniqlash hamda jigar to‘qimasining morfologik va gistologik holatini baholash talab etiladi.

7. Shuningdek, «GEPA-SEEM»ning klinik samaradorligi, terapevtik ustunligi yoki bioekvivalentligi haqida xulosa chiqarish uchun mazkur eksperimental natijalar yetarli emas. Bunday xulosalarni

shakllantirish uchun tegishli bosqichlarda kengaytirilgan preklinik va klinik tadqiqotlar, statistik jihatdan asoslangan qiyosiy baholash hamda preparatning xavfsizlik va samaradorlik ko‘rsatkichlarini kompleks o‘rganish zarur. Shu nuqtayi nazardan, ushbu tadqiqot natijalari «GEPA-SEEM» infuzion eritmasining gepatoprotektor xususiyatlarini keyingi chuqurroq tadqiq etish uchun ilmiy-amaliy asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. European Medicines Agency. *Non-Clinical Guideline on Drug-Induced Hepatotoxicity*. EMEA/CHMP/SWP/150115/2006. London: EMA, 2008.

2. OECD. *Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies*. OECD Series on Testing and Assessment. Paris: OECD Publishing.

3. Stefanov A. V. *Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennыx sredstv*. – Kiev, 2002. – S. 356–374.

4. *Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu gepatoprotektornoy aktivnosti novыx lekarstvennыx sredstv*. V kn.: Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novыx farmakologicheskix veщestv. – Kiev, 2002. – S. 91.

5. *Osnovnыe metodы statisticheskoy obrabotki rezultatov farmakologicheskix eksperimentov*. V kn.: Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novыx farmakologicheskix veщestv / pod red. R. U. Xabrieva. – 2-ye izd. – Moskva: Meditsina, 2005. – S. 763–774.

6. Toshtemirova Ch.T., Saydalieva F.A., Normaxamatov N.S., Ramazonova Sh.Sh., Davedov O.Sh. *Gentiana olivieri* Griseb.o‘simligi suyuq ekstraktining diurezga ta’sirini o‘rganish natijalari // Infeksiya, immunitet i farmakologiya.- 2020.-№3.- B.168-172

7. Toshtemirova Ch.T., Normaxamatov N.S., D.R.Gulyamova. Issledovanie mikrobiologicheskoy chistotы rasteniya Gentiana Olivieri Griseb // Infeksiya, immunitet i farmakologiya.- 2022.-№3.-B.324-329.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ СЛОЖНОКОМПОНЕНТНОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА «GEPA-SEEM» В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Умирдинова Волидахон Гофуржоновна[1], Нормахаматов Нодирали Сохобаталиевич[1], Тоштемирова Чарос Тоштемировна[1], Тугизбоев Суннатулла Усмон угли[2]

[1] Ташкентский фармацевтический институт
[2] Самаркандский государственный университет
toshtemirovac@gmail.com

Ключевые слова: *«GEPA-SEEM», гепатопротекторная активность, хронический гепатит, доклинические исследования, АЛТ, АСТ, моноаммоний глицирризинат, L-цистеина гидрохлорид, глицин, экспериментальная фармакология.*

В статье представлены результаты доклинической оценки гепатопротекторной активности сложнокомпонентного инфузионного раствора «GEPA-SEEM», содержащего моноаммоний глицирризинат, L-цистеина гидрохлорид и глицин. В экспери-

ментальном исследовании использовали модель хронического гепатита, а действие препарата оценивали на основании активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови. В исследовании были сформированы группы интактных животных, патологического контроля, животных, получавших препарат «GEPA-SEEM», и животных, получавших препарат сравнения «ПРОМЕТЕЙ». Согласно представленным в отчёте результатам, в группе патологического контроля наблюдалось повышение активности АЛТ и АСТ, тогда как в группе животных, получавших «GEPA-SEEM», значения данных показателей снижались по сравнению с патологическим контролем. Полученные результаты могут рассматриваться как биохимическая основа для оценки экспериментальной гепатопротекторной активности препарата. Для более полной характеристики действия «GEPA-SEEM» необходимы дополнительные биохимические, морфологические и статистические исследования.

SUMMARY
EVALUATION OF THE HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE MULTICOMPONENT INFUSION SOLUTION “GEPA-SEEM” IN PRECLINICAL STUDIES

Umirdinova Volidakhon Gofirjonovna[1],
Normakhamatov Nodirali Sokhobatalievich[1],
Toshtemirova Charos Toshtemirovna[1],
Tugizboev Sunnatulla Usmon o‘g‘li[2]

[1] Tashkent Pharmaceutical Institute
[2] Samarkand State University
toshtemirovac@gmail.com

Keywords: *“GEPA-SEEM,” hepatoprotective activity, chronic hepatitis, preclinical studies, ALT, AST, monoammonium glycyrrhizinate, L-cysteine hydrochloride, glycine, experimental pharmacology.*

This article presents the results of a preclinical evaluation of the hepatoprotective activity of the multicomponent infusion solution “GEPA-SEEM,” containing monoammonium glycyrrhizinate, L-cysteine hydrochloride, and glycine. An experimental model of chronic hepatitis was used, and the effects of the preparation were assessed based on alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activities in blood serum. The study included groups of intact animals, a pathological control group, a group treated with “GEPA-SEEM,” and a group receiving the reference preparation “PROMETHEUS.” According to the results presented in the study report, ALT and AST activities increased in the pathological control group, whereas the values of these parameters decreased in the group treated with “GEPA-SEEM” compared with the pathological control group. The findings provide a biochemical basis for evaluating the experimental hepatoprotective activity of the preparation. Further biochemical, morphological, and statistical analyses are required for a more comprehensive characterization of its effects.

УДК: 616.24-002.5:616.379-008.64:614.4

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КОМОРБИД КЕЧГАН СИЛ КАСАЛЛИГИДА БАЛҒАМДАГИ ЎЗГАРИШЛАР

[1]Холматова Гулхаё Азимжановна - https://orcid.org/0000-0001-9489-7258,
[2]Халимова Замира Юсуповна - https://orcid.org/0000-0002-3041-0268,
[1]Жураева Мохигул Азимжановна - https://orcid.org/0000-0002-8338-1122,
[1]Ашуралиева Мавлуда Азимжановна - https://orcid.org/0000-0002-2262-5066

[1]Андижон давлат тиббиёт институти
[2]Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий эндокринология маркази
tillaboyev12@gmail.com

Калит сўзлар: *сил касаллиги, коморбидлик, балғам таҳлили, цитология, Mycobacterium tuberculosis, қандли диабет.*

Ҳозирги кунда сил касаллигининг бошқа сурункали касалликлар (қандли диабет, СЎОК, ОИВ, юрак-қон томир патологиялари) билан биргаликда, яъни коморбид кечиши ташхислаш ва даволаш жараёнини сезиларли даражада қийинлаштирмоқда. Бундай беморларда нафас йўллари шиллиқ қаватининг ўзгариши балғамнинг клиник, цитологик ва микробиологик хусусиятларига бевосита таъсир кўрсатади.

Мақсад: Қандли диабет билан коморбид касалликлар билан кечган сил касалликлар билан беморларида балғамнинг макроскопик, микроскопик ва бактериологик кўрсаткичларидаги ўзига хос ўзгаришларни ўрганиш ва баҳолаш.

Усуллар: Тадқиқот давомида сил касаллиги қандли диабет билан коморбид кечган беморларнинг балғам намуналари умумий клиник, цитологик ва микробиологик (бактериоскопия ва Gene-Xpert) усуллар ёрдамида таҳлил қилинди.

Натижалар: Аниқланишича, қандли диабет билан коморбид фон мавжуд бўлган беморларда балғамнинг қовушқоқлиги юқори бўлиб, унда йирингли ва шилимшиқ элементлар, шунингдек, деструктив ҳужайралар миқдори ортган. Фақат сил билан кузатилган беморларига нисбатан, коморбид кечишда Mycobacterium tuberculosis бактерияларининг ажралиши ва уларнинг дориларга чидамлилик даражаси юқорироқ кўрсаткични ташкил этди. Хулоса: Қандли диабет билан коморбид кечган сил касаллигида балғам таркибидаги патологик ўзгаришлар жараённинг оғирлик даражасини ва ўпка тўқимасидаги деструкцияни акс эттиради. Бу кўрсаткичларни эрта баҳолаш индивидуал даволаш тактикасини тўғри белгилаш имконини беради.

Кириш: Бугунги кунда фтизиатриянинг энг долзарб муаммоларидан бири - сил касаллигининг носпецифик сурункали патологиялар, хусусан, қандли диабет (ҚД) билан биргаликда кечишидир. Статистик маълумотлар-

га кўра, қандли диабети бор беморларда сил касаллигига чалиниш хавфи соғлом аҳолига нисбатан 3 баробар юқори ҳисобланади. Бу икки касаллик бир-бирининг кечишини ўзаро оғирлаштирувчи (синергик) таъсирга эга. Сурункали гипергликемия ва тўқималар гипоксияси маҳаллий иммунитетни, айниқса ўпканинг альвеоляр макрофаглари ва Т-лимфоцитлар фаолиятини сусайтиради. Натижада, нафас йўллари шиллиқ қаватининг ҳимоя тўсиқлари бузилади ва ўпка тўқимасида кенг кўламли экссудатив-деструктив жараёнлар ривожланади. Бундай шароитда нафас йўлларидан ажралувчи балғамнинг нафақат макроскопик (йирингли, қон аралаш), балки чуқур цитологик ва микробиологик хусусиятлари ҳам тубдан ўзгаради. Коморбид фон мавжуд бўлганда сил таёқчаларининг (Mbt) кўп миқдорда ажралиши ва уларнинг дориларга чидамли шакллари (МЛУ/ХЛУ-ТБ) шаклланиши тезлашади. Шу сабабли, сил ва қандли диабет коморбидлигида балғам таркибидаги патологик ўзгаришларни ва бактерия ажралиш хусусиятларини чуқур ўрганиш, касалликни барвақт ташхислаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим прогностик аҳамиятга эга.

Дунёнинг турли ҳудудларида ўтказилган аввалги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сил ва қандли диабет билан боғлиқ касалликлар жамоат соғлиғининг жиддий муаммосига айланган. Ушбу икки қўшимча касалликнинг оғирлиги ва боғлиқ омиллари, шунингдек, қандли диабетнинг сил касаллигини даволаш натижаларига таъсири ҳақида турли хил баҳолар берилди [2; 3; 1]. Сил ва қандли диабет билан боғлиқ касалликлар бўйича икки томонлама скринингнинг олдинги мунтазам кўриб чиқилиши сил касаллиги билан оғриган беморлар орасида қандли диабет 1,9% дан 35% гача юқори тарқалганлигини кўрсатди. Қандли диабет билан касалланганлар орасида сил касаллигининг тарқалиши 1,7% дан 36% гача [2]. Шунга ўхшаш, 13 та кузатув тадқиқотлари асосида ўтказилган яна бир тизимли шарҳ шуни кўрсатдики, қандли диабет сил касаллигининг ривожланиш хавфи ортиши билан боғлиқ [нисбий хавф (ЧХ) = 3,11, 95% ишонч оралиғи (ДИ) 2,27-4,26] [3].

Материал ва усуллар: Тадқиқотга Андижон вилояти кўп тормоқли клиникасининг умумий терапия бўлимида 2024-2025 йилларда шифохона шароитида даволанган қандли диабет билан, хамда вилоят сил касалликлар шифохонасида даволанган 350 нафар беморлар ўз розилиги билан киритилган. Улардан 100 нафари (28,6%) туберкулезсиз 2 тур қандли диабет билан хасталанган, 100 нафари (28,6%) қандли диабетсиз туберкулез касаллиги билан ва 150 нафари (42,9%) туберкулез ҳамда 2 турдаги қандли диабет биргаликда кузатилган беморлар тадқиқотга жалб этилди. Улар ёзма равишда тадқиқотда иштироқ этишга розилик билдиришди. Сил касаллиги ва қандли диабет ташхислари беморлранинг шикояти, анамнез, объектив кўрик ва лаборатор-асбобий текширувлар натижаларига кўра Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2024 йил 14-июньдаги 194-сонли буйруғи билан тасдиқланган клиник протоколлар асосида қўйилди. Ажратилагн хар бир гурухни ўзига хос тадқиқотга киритиш ва чиқариш меъзонлари мавжуд.

Биринчи гурух асосий ва гурухга

киритиш меъзони – коморбид сил билан қандли диабет гурухи. Киритиш меъзонлари бир вақтининг ўзида хам фаол ўпка сили ва 2 тур қандли диабет ташхисларнинг лаборатория ва рентгенологик жихатдан тўлиқ тасдиқланганлиги. Гурухдан чиқариш меъзонлари: 1 турдаги қандли диабет, силга қарши дори воситаларга (изониазид, рифампицин) юқори индивидуал чидамсизлик ёки аллергия, дори аллергия, дори қабул қилиш режимига амал қила олмаслик, яъни комплаенс пастлиги. (1 жадвалга қаранг)

Иккинчи гурух: Фақат қандли диабет 2 мавжуд гурухига киритиш меъзонлари: ёши 18 дан юқори, расман тасдиқланган 2 тур қандли диабет (HbA1c≥6,5%) ёки оч қорингa глюкоза≥7,0 ммол/л). Гурухдан чиқариш меъзонлари: фаол сил касаллиги (ёки охирги 5 йилдаги анамнезда кузатилган сил), 1-тур қандли диабет, ўткир асоратлар, оғир буйрак етишмовчилиги.

Учинчи гурух: беморлар фақат сил билан хасталанган гурух Киритиш меъзони: ёши 18 дан юқори, бактериологик ёки инструментал (ПЦР, микроскопия, рентген текшируви) тасдиқланган фаол ўпка сили ва беморларнинг розилик хати. Чиқариш меъзони: қандли диабет ёки глюкозага толерантликнинг хар қандай бузилиш (HbA1c<5,7%), ОИВ (ВИЧ) инфекцияси, дори дармонлагна резистентлик (КДД/ТБ) шакллари.

Тадқиқотдга фаол туберкулёзли 250 та бемор ўрганилди. Уларга ТБ гурухида 100 нафар ва ТБ+ҚД2 гурухида 150 нафар бемор кузатувга олинди. Қандли диабети бор, аммо туберкулёзи бўлмаган гуруҳда балғам текширувлари клиник жиҳатдан қўлланилмайдиган кўрсаткич сифатида қолдирилди. Тадқиқот давомида сил касаллиги қандли диабет билан коморбид кечган беморларнинг балғам намуналари умумий клиник, цитологик ва микробиологик (бактериоскопия ва Gene-Xpert) усуллар ёрдамида таҳлил қилинди.

Натижалар ва мухокамалар: Ушбу тадқиқотда қандли диабет (ҚД) фонида сил касаллигига мойилликнинг иммунологик, метаболик ва генетик механизмлари кўриб чиқилиб, мазкур жараёнлар билан боғлиқ илмий бўшлиқлар батафсил ёритилган. Иккинчи тур қандли диабет (ҚД2) билан хасталанган беморларда сил касаллигига мойиллик механизмларини ушбу учта асосий соҳа доирасида англаш, касаллик кенг тарқалган ҳудудларда ҳар икки хасталикнинг умумий юкини камайтиришга қаратилган амалий даволаш ва профилактика режаларини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Гарчи икки касалликнинг ўзаро та’сири ма’лум бўлса-да, қандли диабет фонида сил микобактерияларига қарши хужайравий ва гуморал иммун жавоб механизмлари, ситокинлар дисбаланси ((ИФН-χ), (ТНФ-α), (IL-6)) ҳамда макрофагларнинг фагоцитар фаоллиги пасайишининг ўзига хос субпопуляцион қонуниятлари охиригача аниқланмаган. Айниқса, инсулинга резистентлик шароитида ўпка тўқимасининг деструксияси ва казеоз некроз жараёнларининг иммунологик детерминантлари чуқур фундаментал тадқиқотларни талаб етган.

Сил билан хасталанган беморларда қандли диабетни ёки яширин гликемия (предиабет) ҳолатларини эрта аниқлашнинг мукаммал скрининг алгоритмлари клиник амалиётга етарлича жорий этилмаган. Кўпинча диа-

бет сил асоратлари ривожланиб, ўпка тўқимаси емирилишдан кейингина аниқланмоқда, бу эса фтизиатрик ёрдам сифатини ёмонлаштиради.

Силга қарши асосий дори воситалари (айниқса Рифампицин) ва қондаги қанд миқдорини камайтирувчи перорал препаратлар ўртасидаги фармакокинетик тўқнашувлар (антагонизм) даволаш жараёнини қийинлаштиради. Диабетик макро- ва микроангиопатиялар фонида сил дориларининг ўпка тўқималарига кириб бориши (биофизик киришувчанлиги) камаяди. Бундай беморларда гепатотоксиклик ва оғир периферик нейропатияларнинг учраш даражаси юқорилигича қолмоқда.

1-жадвал

Бошланғич балғам (Циль-Нильсен бўйича) микроскопия натижалари

№	Кўрсаткичлар	ТБ, n (%)	ТБ+ҚД, n (%)
1	**Манфий**	11 (11,0)	6 (4,0)
2	**Ижобий**	21 (21,0)	10 (6,7)
3	1+	29 (29,0)	17 (11,3)
4	2+	23 (23,0)	47 (31,3)
5	3+	16 (16,0)	70 (46,7)

Изоҳ: Пеарсон χ^2=42.333; df=4; п<0.001; Срамер В=0.412.

Жадвалда тақдим этилган маълумотлар ўпка туберкулези билан касалланган беморларда бацилла ажратиш даражасини ҚД2 коморбидлиги билан бор ёки йўқлиги билан солиштирма тахлили қилинган. Статистик тахлилга кўра (р<0,001), икала гурух ўртасидаги фарқ юқори даражада ишончли бўлган ва коморбид беморларда бацилла ажратиш ҳажми сезиларли даражада юқори бўлган. Жадвалда берилган маълумотларга шуни кўрсатадики ҚД2 хамкорлигида кечган ўпка туберкулези ва массив бацилла ажратиш жараёни ТБ гурухидаги моноинфекция билан хасталанган беморларга нисбатан анча юқори бўлган. Жадвалда кузатилган массив бацилла ажратиш (3+ кўрсаткич) ТБ+ҚД2 гурухидаги беморларнинг 46,7% (70 нафар беморда), ТБ моноинфекция гурухида 16%, (16 нафар бемор) деярли 3 баробарга кўпни ташкил этди.

Мутадил бацилла ажратиш (2+ кўрсаткичи) коморбид ҚД2+ТБ гурухида 31,3% (47 нафар бемор) ни ташкил этди, ТБ гурухидаги кўрсаткичдан 23% устунлик қилди. Беморлар орасида кам бацилла ажратиш (манфий, ижобий ва 1+) ТБ моноинфекция гурухида жами беморларнинг асосий қисми 61% ташкил этган.

Кам бацилла ажратиш (манфий, ижобий ва 1+): ТБ моноинфекция гуруҳида жами беморларнинг салмоқли қисмини (61.0%) ташкил этган бўлса, ТБ+ҚД гуруҳида бу кўрсаткич бор-йўғи 22.0% га тенг бўлди.

Натижаларни талқинини қилганимизда бактерия ажратиш жадвалида ТБ+.ҚД гурухида бундай кескин юқори бўлиши бевосита 5 бобда кўриб чиқилаётган иммунологик ўзгаришлар билан боғлиқдир:

Ўпка тўқимаси деструкцияси кузатилганда, гипергликемия ва сурункали яллиғланиш фонида альвеоляр макрофаглар ва Т-хелперлар (CD4+) фаолияти сусаяди. Натижада ўпкада ҳимоя тўсиғи (специфик гранулема) сифатли

шаклланмайди. Иммун тизими бактерияларни чеклай олмагач, казеоз некроз ва кенг кўламли парчаланиш (каверналар) юзага келган.

Mbt фаол равишда кўпайиши: макрофаглар ичидаги лизосомал ферментлар фаоллиги пасайгани сабабли *Mycobacterium tuberculosis* ҳужайра ичида эркин ва тез кўпаяди. Бу эса бронхлар орқали ташқи муҳитга массив равишда (2+ ва 3+ даражада) ажралиб чиқишига сабаб бўлган.

Натижада қандли диабет фонида туберкулез жараёни нафақат оғир клиник шаклда кечади, балки бундай беморлар эпидемиологик жихатдан атрофдагилар учун ўта ҳавфли инфекция манбаи хисобланади.

Хулоса:

Қандли диабет фонида туберкулез жараёни нафақат оғир клиник шаклда кечади, балки бундай беморлар эпидемиологик жиҳатдан атрофдагилар учун ўта хавфли инфекция манбаи ҳисобланади.

Бошланғич микроскопия градацияси гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ қилди (χ^2=42.333; n<0.001). ТБ- гуруҳида 2+ ва 3+ натижалар жами 39,0% ни, ТБ+ҚД2 гуруҳида эса 78,0% ни ташкил этди. Сремер B=0.412 бўлиб, гуруҳ ва микроскопик бактериал юклама ўртасидаги боғланиш ўртача-катта кучга эга эканини кўрсатди.

2-жадвал

Бошланғич молекуляр ва бактериал кўрсаткичлар

№	Кўрсаткичлар	ТБ+ҚД2	ТБ	ҚД2	X^2	p	RR(95%IQ)
1	***Xpert* Mtb**	58 (58,0)	116 (77,3)	9,705	0,002	1,33 (1,10–1,61)	MTB мусбат
2	**бошланғич экма мусбат**	68 (68,0)	120 (80,0)	4,012	0,045	1,18 (1,01–1,38)	Бошланғич экма мусбат
3	**RIF резистентлик аниқланган**	22 (22,0)	45 (30,0)	1,972	0,373	–	RIF резистентлик аниқланган
Изоҳ: RIF резистентлик бўйича ноаниқ натижалар алохида категориялда хисобга олинди							

Mtb мусбатлиги ТБ+ҚД2 гуруҳида 77,3%, ТБ- гуруҳида 58,0% бўлиб, коморбид гуруҳда Хперт-мусбат натижа эҳтимоли 1,33 марта юқори эди (PP=1.33; 95% ИО 1.10–1.61; p=0.002). Бошланғич экма мусбатлиги ҳам ТБ+ҚД2 гуруҳида кўпроқ кузатилди. Рифампицинга резистентлик частотасидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади.

3-жадвал

Mtb ярим миқдорий бактериал юкламасининг хусусиятлари

№	Юклама тури	**ТБ n (%)**	**ТВ+ҚД, n (%)**
1	Trace	8 (13.8)	5 (4.3)
2	Very low	8 (13.8)	7 (6.0)
3	Low	10 (17.2)	16 (13.8)
4	Medium	18 (31.0)	35 (30.2)

Изох: Фақат Xpert-мусбат холатлар: n=58 ва n=116. χ^2=12.335; df=4; p=0.015; Cramer V=0.266.

Trace (Излар): Бунда бактерияларни энг паст , сигнал даражасини билидиради ва бактериялар миқдорини ўта озлиги ёки бу бемор оғриб тузалган ва эски ДНК парчаларай сақланиб қолган;

Very low (жуда кам): микобактерия ДНК бор, лекин уларнинг миқдори жуда кам сонда;

Low (Кам): Бактериялар миқдори ўртачадан паст, яъни кам миқдорда аниқланганини билдиради;

Medium (Ўртача): Организмдан ажралаётган бактериялар миқдори сезиларли даражада кўплигини, бемор бошқаларга юқорироқ хавф туғдириши мумкинлигини билдиради.

Жадвалда берилган маълумотлар GeneXpert MTB/RIF (ёки Ultra) молекуляр-генетик тести орқали аниқланган *Mycobacterium tuberculosis* ДНКсининг миқдорини (бактериал юклама даражасини) акс эттиради.

Ушбу натижалар юқоридаги микроскопия жадвалини тўлдиради ва кучайтиради. Статистик таҳлил (Пирсон мезони) икки гуруҳ ўртасидаги фарқнинг муҳимлигини кўрсатади – коморбид (ТБ+ҚД) гуруҳда бактериал юклама юқори даражаларга томон силжиган.

Ўпка туберкулези билан хасталанган беморлар балғамида микобактериялар ДНКси миқдорининг (бактериал юкламанинг) тақсимланиши, касалликнинг иккала гуруҳда турлича патогенетик йўналишда ривожланаётганини тасдиқлади.

Юқори бактериал юклама (medium): ТБ+ҚД2 коморбид гурухида энг юқори кўрсаткични ташкил этди, беморларнинг 30,2 % (35 нафар бемор) қайд этилди. Моноинфекция гуруҳида эса бу кўрсаткич 31.0% (18 нафар бемор)ни ташкил қилди. Беморлар сони бўйича олиб қараганда, қандли диабет фонида ўпка тўқимасида микобактерияларнинг мутлақ популяцияси анча кенг кўламда бўлганлиги намоён бўлган.

Тадқиқот давомида олинган натижаларда минимал бактериал юклама (Trace ва Very low): Туберкулез моноинфекцияси бор беморларда жами 27.6% (16 нафар бемор)ни ташкил этган бўлса, ТБ+ҚД 2 гуруҳида бундай паст бактериал юклама деярли 3 баравар кам, яъни бор-йўғи 10.3% (12 нафар бемор) беморда аниқланди. Ушбу тақсимот коморбид гурухда юқори микобактериал юклама устунлигини кўрсатди.
Натижаларни клиник ва иммунологик тахлил қилганимизда молекуляр даражада бактериал юкламанинг ТБ+ҚД гуруҳида юқори позицияларда тўпланиши қуйидаги иммунологик қонуниятлардан далолат беради: Бунда муҳитнинг метаболик қулайлиги ўрин эгаллайди. Яъни қандли диабетдаги сурункали гипергликемия ва тўқималар ишемияси (кислород етишмовчилиги) *M. tuberculosis* учун инкубацион муҳит яратиб, бактерияларнинг экзоген ва эндоген репликациясини (кўпайишини) тезлаштиради.

Гуморал ва ҳужайравий омиллар ингибицияси натижасида бемор организмида Т-хелпер 1 (Th1) туридаги жавобнинг сустлиги сабабли, специфик цитокинлар микобактерияларнинг ДНК репликациясини блоклаш хусусиятини йўқотади. Бу эса GeneXpert тестида «Medium» ва ундан юқори юкламаларнинг устун келишига сабаб бўлди.

Хулоса: Молекуляр-генетик тадқиқот натижалари қандли диабет билан асоратланган туберкулезда бацилла ажратиш нафақат ташқи (микроскопик), балки ички (генетик-миқдорий) даражада ҳам ўта юқори фаолликка эга эканлигини исботлади.

Фойдаланган адабиётлар рўйхати:

1. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. BMC Medicine. 2011; 9:81 doi: 10.1186/1741-7015-9-81 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar
2. Jeon CY, Harries AD, Baker MA, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. Trop Med Int Health. 2010; 15(2):1300–1314. [DOI] [PubMed] [Google Scholar];
3. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008; 5(7):e152 doi: 10.1371/journal.pmed.0050152 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar];

РЕЗЮМЕ
ИЗМЕНЕНИЯ В МОКРОТЕ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

[1]Холматова Гулхаё Азимжановна,
[2]Халимова Замира Юсуповна,
[1]Жўраева Мохигул Азамжановна,
[1]Ашуралиева Мавлуда Азимжановна

[1]Андижон давлат тиббиёт институти
[2]Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий эндокринология маркази
tillaboyev12@gmail.com

Ключевые слова: туберкулез, сопутствующие заболевания, анализ мокроты, цитология, Mycobacterium tuberculosis, сахарный диабет.

В настоящее время коморбидное течение туберкулеза в сочетании с другими хроническими заболеваниями (сахарный диабет, ХОБЛ, ВИЧ, сердечно-сосудистые патологии) значительно осложняет процессы диагностики и лечения. У таких пациентов изменения слизистой оболочки дыхательных путей напрямую влияют на клинические, цитологические и микробиологические характеристики мокроты.

Заключение: Патологические изменения в составе мокроты при туберкулезе, протекающем на фоне сахарного диабета, отражают степень тяжести процесса и выраженность деструкции легочной ткани. Ранняя оценка этих показателей позволяет правильно определить индивидуальную тактику лечения.

SUMMARY
CHANGES IN Sputum DURING TUBERCULOSIS IN COMBINATION WITH DIABETES MELLITUS

[1]Kholmatova Gulkhayo Azimzhanovna,
[2]Halimova Zamira Yusupovna,
[1]Juraeva Mokhigul Azamzhanovna,
[1]Ashuraliyeva Mavlida Azimjanovna

[1]Andijan State Medical Institute
[2]Republican specialized scientific-practical medical endocrinology center
tillaboyev12@gmail.com

Keywords: tuberculosis, comorbidity, sputum analysis, cytology, Mycobacterium tuberculosis, diabetes mellitus**.**

Currently, the comorbid course of tuberculosis in combination with other chronic diseases (diabetes mellitus, COPD, HIV, cardiovascular pathologies) significantly complicates the processes of diagnosis and treatment. In such patients, changes in airway mucosa directly affect the clinical, cytological and microbiological characteristics of sputum.

Conclusion: pathological changes in the composition of sputum in tuberculosis occurring against the background of diabetes mellitus reflect the severity of the process and the severity of the destruction of lung tissue. Early assessment of these indicators allows you to correctly determine individual treatment tactics.

УДК 616.381-002-06:616-022.1-089

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Худоёров Жавоҳир Юсуфбек ўғли,
Зупаров Камолиддин Фархадович - https://orcid.org/0000-0002-0568-7492,
Абдумажидов Абдугафур Шукурович - https://orcid.org/0000-0002-4682-7826

Ташкентский государственный медицинский университет
doctorakhmatov@gmail.com

Ключевые слова: *распространённый перитонит, послеоперационные осложнения, инфекционные осложнения, антибактериальная терапия.*

В статье проанализированы факторы риска послеоперационных инфекционных осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с распространённым перитонитом. Установлено, что значимыми факторами являлись гемодинамическая нестабильность, органная дисфункция, коагулопатия, гипоальбуминемия, высокая тяжесть состояния по SAPS II, задержка хирургического вмешательства, вазопрессорная поддержка и неадекватная стартовая антибактериальная терапия. SAPS II >38 баллов был связан с летальным исходом (OR=10,5), а выявление Enterococcus spp. - с повышенным риском инфекционных осложнений (OR=2,93). Полученные данные подтверждают необходимость ранней стратификации риска, своевременного хирургического лечения и адекватной антибактериальной терапии.

Актуальность. Вторичный разлитой перитонит и перфорация полых органов относятся к тяжелой хирургической патологии, характеризующейся высоким риском послеоперационных осложнений и летальности [1,3,5]. Несмотря на совершенствование хирургических технологий и интенсивной терапии, сохраняется необходимость в надежных предоперационных маркерах для стратификации риска [3,6,7]. Особенно актуально своевременное прогнозирование распространения воспалительного процесса, в том числе при аппендикулярном перитоните у детей [2]. У взрослых пациентов важное значение имеет выявление факторов неэффективности консервативного лечения осложненного аппендицита [4]. Существенное влияние на исходы также оказывают тяжесть состояния, адекватность стартовой антимикробной терапии, задержка хирургического вмешательства, пожилой возраст и сопутствующая патология [3,5].

Материалы и методы исследования. В работе проведён анализ результатов клинических исследований, посвящённых вторичному перитониту, перфорации полых органов, острому аппендикулярному перитониту и осложнённому аппендициту. Рассматривались данные проспективной когорты из 84 пациента с вторичным

внеоперационным перитонитом, отдельной группы из 23 пациентов с вторичным генерализованным перитонитом, а также данные исследований пациентов с осложнённым аппендицитом и экстренной хирургической патологией. Отдельно анализировались результаты исследования с участием 145 пациентов, госпитализированных в хирургический стационар по экстренным показаниям. Изучались клинико-демографические характеристики, показатели гемодинамики, время от начала заболевания до хирургического вмешательства, лабораторные показатели, включая гемоглобин, лейкоциты, креатинин, альбумин и международное нормализованное отношение (МНО). Дополнительно оценивались источник и распространённость перитонита, продолжительность операции, необходимость интраоперационной вазопрессорной поддержки, результаты микробиологического исследования и адекватность стартовой антибактериальной терапии. Для оценки тяжести состояния использовалась шкала SAPS II.

Результаты. Анализ представленных данных показал, что неблагоприятные исходы при распространённом перитоните связаны с сочетанием гемодинамических нарушений, органной дисфункции, коагулопатии, гипоальбуминемии, высокой тяжести состояния, задержки хирургического вмешательства и отдельных факторов периоперационного периода. У пациентов с перитонитом вследствие перфорации полых органов с 30-дневной летальностью были ассоциированы тахикардия при поступлении, артериальная гипотензия, снижение уровня гемоглобина, коагулопатия при МНО ≥1,5, гипоальбуминемия (2,89±0,77 г/дл) и задержка хирургического вмешательства. Необходимость перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии была связана с высокой частотой сердечных сокращений, снижением систолического артериального давления и креатинина, наличием коагулопатии, гипоальбуминемии и отсроченным выполнением операции. Наличие шока при поступлении, нарушение функции почек и коагулопатия также ассоциировались с более высокой частотой послеоперационных осложнений.

В группе из 23 пациентов с вторичным генерализованным перитонитом наиболее частыми причинами заболевания являлись перфоративная язвенная болезнь и перфоративный аппендицит. Летальность составила 6,8%, послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 21,7% пациентов. Основной причиной смерти являлась полиорганная недостаточность на фоне септического шока. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, увеличение продолжительности хирургического вмешательства и необходимость интраоперационной вазопрессорной поддержки были статистически значимо связаны с летальным исходом. В проспективной когорте из 84 пациентов основными источниками вторичного перитонита являлись заболевания толстой кишки (27 пациентов) и аппендикса (26 пациентов). Реже источником инфекции были желудок и двенадцатиперстная кишка (15 пациентов), тонкая кишка (11 пациентов) и желчевыводящие пути (5 пациентов) (рисунок 1).



Рисунок 1. **Распределение пациентов по источникам вторичного перитонита (%).**

Распространённый перитонит выявлялся у 78% пациентов, тяжёлое состояние по SAPS II (>38 баллов) – у 26%, общая летальность составила 15%. Значение SAPS II >38 баллов было независимо связано с летальным исходом (OR=10,5). Высокая тяжесть состояния также ассоциировалась с развитием инфекционных осложнений (OR=1,84). Выявление Enterococcus spp. в перитонеальном экссудате было связано с повышением риска инфекционных осложнений (OR=2,93). Неадекватная стартовая антибактериальная терапия ассоциировалась с более высокой частотой осложнений по сравнению с адекватной терапией – 44% против 30% соответственно (рисунок 2).

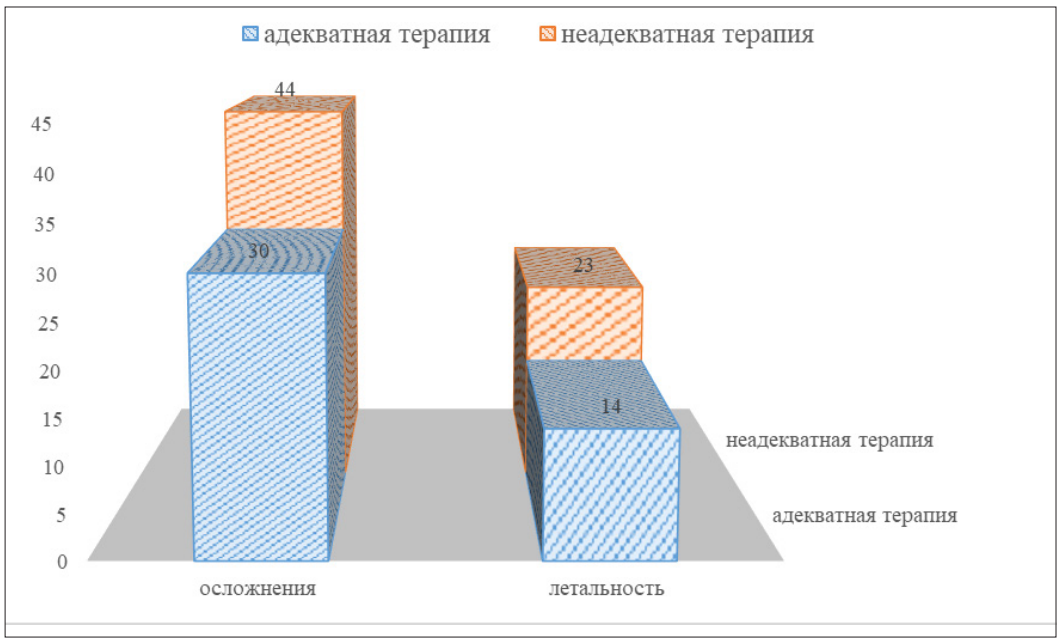


Рисунок 2. **Адекватность антибиотикотерапии и исходы.**

Отдельный анализ пациентов с аппендикулярным перитонитом показал меньшую тяжесть состояния по сравнению с другими формами распространённого перитонита. Среди взрослых пациентов с острым осложнённым аппендицитом консервативная тактика применялась у 26,3% пациентов, оперативное лечение – у 73,6%. Перфорация и флегмона были ассоциированы с выбором консервативной тактики. Большой размер абсцесса или флегмоны был связан с повышенным риском неэффективности консервативного лечения и последующей необходимостью хирургического вмешательства. В исследовании 145 пациентов, госпитализированных по экстренным хирургическим показаниям, хирургическое лечение было выполнено у 75 пациентов (52%). Общая летальность составила 1,79%. Половина летальных исходов пришлась на пациентов старше 60 лет. Значительная часть смертельных исходов была связана с поздним обращением за медицинской помощью, особенно при ущемлённых грыжах и перфоративных заболеваниях органов брюшной полости. У большинства умерших пациентов отмечалась тяжёлая сопутствующая соматическая патология. Значительная часть смертельных исходов была связана с поздним обращением за медицинской помощью, особенно при ущемлённых грыжах и перфоративных заболеваниях органов брюшной полости. У большинства умерших пациентов отмечалась тяжёлая сопутствующая соматическая патология.

Таким образом, наиболее устойчивыми факторами, ассоциированными с неблагоприятными исходами при распространённом перитоните, являлись гемодинамическая нестабильность, органная дисфункция, коагулопатия, гипоальбуминемия, высокая тяжесть состояния по SAPS II, необходимость вазопрессорной поддержки, задержка хирургического вмешательства и неадекватная стартовая антибактериальная терапия.

Выводы. Предоперационными факторами неблагоприятного исхода при перитоните являлись артериальная гипотензия, тахикардия, анемия, азотемия, коагулопатия, гипоальбуминемия и задержка хирургического вмешательства. Продолжительность операции и вазопрессорная поддержка были связаны с летальным исходом. SAPS II >38 баллов ассоциировался с более чем десятикратным повышением шансов летального исхода. Enterococcus spp. и высокая тяжесть состояния были связаны с инфекционными осложнениями. Неадекватная стартовая антибактериальная терапия сопровождалась увеличением частоты осложнений с 30% до 44% и летальности с 14% до 23%. Полученные данные подчёркивают значение ранней стратификации риска, своевременной операции и адекватной антибактериальной терапии.

Литература:

1. Абдуллакулов, У. М., Файзуллаева, Н. Я., Абдумажидов, А. Ш., & Зупаров, К. Ф. (2024). Клинико-иммунологические особенности деструктивного холецистита. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 3(10), 73-78.

2. Bălănescu L, Băetu AE, Cardoneanu AM, Moga AA, Bălănescu RN. Predictors of Complicated Appendicitis with Evolution to Appendicular Peritonitis in Pediatric Patients. Medicina (Kaunas). 2022 Dec 22;59(1):21.

3. Gauzit R, Péan Y, Barth X, Mistretta F, Lalaude O; Top Study Team. Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study.

Surg Infect (Larchmt). 2009 Apr;10(2):119-27.

4. Madeka I, Patel K, Altshuler P, Iyer A, Dukle S, Kohli A. Clinical outcomes in patients with complicated appendicitis. Surg Endosc. 2024 Jan;38(1):384-389.

5. Mirdjalilovich, Ismailov Farkhod, and Zuparov Kamoliddin Farhadovich. "Causes of death in emergency conditions of the abdominal organs." *Молодой учёный* 8 (2018): 44.

6. Molla E, Abubeker Z, Amare E, Gebeyehu N. A cohort study of patterns, treatment outcomes and predictors of mortality in patients with secondary generalized peritonitis in two referral hospitals in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Surg. 2025 Oct 14;25(1):478.

7. Rai A, Huda F, Kumar P, David LE, S C, Basu S, Singh S. Predictors of Postoperative Outcome in Emergency Laparotomy for Perforation Peritonitis; a Retrospective Cross-sectional Study. Arch Acad Emerg Med. 2022 Oct 31;10(1):e86.

REZYUME

INFEKSION GENEZLI TARQALGAN PERITONIT BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA OPERATSIYADAN KEYINGI ASORATLAR RIVOJLANISHI PREDIKTORLARI

Xudoyorov Javohir Yusufbek o'g'li, Zuparov Kamoliddin Farxadovich, Abdumajidov Abdugafur Shukurovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti
doctorakhmatov@gmail.com

Kalit so'zlar: *tarqalgan peritonit, operatsiyadan keyingi asoratlar, infeksion asoratlar, antibakterial terapiya.*

Maqolada tarqalgan peritonit bilan kasallangan bemorlarda operatsiyadan keyingi infeksion asoratlar va noqulay oqibatlar rivojlanishining xavf omillari tahlil qilindi. Gemodinamik beqarorlik, a'zolar disfunksiyasi, koagulopatiya, gipoalbuminemiya, SAPS II bo'yicha holat og'irligining yuqoriligi, jarrohlik amaliyotining kechiktirilishi, vazopressor yordamiga ehtiyoj va boshlang'ich antibakterial davolashning noadekvatligi muhim omillar ekanligi aniqlandi. SAPS II >38 ball o'lim bilan bog'liq bo'lgan (OR=10,5), Enterococcus spp. aniqlanishi esa infeksion asoratlar xavfining oshishi bilan bog'liq bo'lgan (OR=2,93). Olingan ma'lumotlar xavfni erta tabaqalashtirish, o'z vaqtida jarrohlik davolash va adekvat antibakterial terapiyaning zarurligini tasdiqlaydi.

SUMMARY

PREDICTORS OF POSTOPERATIVE INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIFFUSE PERITONITIS

Javohir Yusufbek ogli Khudoyorov, Kamoliddin Farkhadovich Zuparov, Abdugafur Shukurovich Abdumajidov

Tashkent State Medical University
doctorakhmatov@gmail.com

Keywords: *diffuse peritonitis, postoperative complications, infectious complications, antibacterial therapy.*

The article analyzes risk factors for postoperative infectious complications and adverse outcomes in patients with diffuse peritonitis. Hemodynamic instability, organ dysfunction, coagulopathy, hypoalbuminemia, high severity of illness according to SAPS II, delayed surgical intervention, the need for vasopressor support, and inadequate initial antibacterial therapy were identified as significant factors. SAPS II >38 points was associated with mortality (OR=10.5), while detection of Enterococcus spp. was associated with an increased risk of infectious complications (OR=2.93). The findings confirm the importance of early risk stratification, timely surgical treatment, and adequate antibacterial therapy.

УДК 616.233-007.272-053.2-085.234:615.272.4

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДОКСОФИЛЛИНОМ И ИНГАЛЯЦИОННЫМ ФЛУТИКАЗОНОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Шарипова Нилуфар Палвановна - https://orcid.org/0009-0008-9218-9475

Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан
sharipovanilufar07@gmail.com

Ключевые слова: *бронхообструктивный синдром, дети, доксофиллин, флутиказон, компьютерная бронхофонография, цитокины, иммунитет.*

Цель: оценить клинико-иммунологические и функциональные результаты комбинированной терапии доксофиллином и ингаляционным флутиказоном у детей с бронхообструктивным синдромом (БОС) III степени.

Материалы и методы: в исследование включены 36 детей в возрасте от 1 до 3 лет с БОС III степени. Дети были разделены на две группы: I группа (контрольная, n=17) получала базисную терапию; II группа (основная, n=19) – базисную терапию в сочетании с доксофиллином (пуроксан) в виде сиропа из расчёта 1 мл на 5 кг массы тела 2–3 раза в сутки и ингаляционным флутиказоном (небуфлюзон) по 1 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Анализировали динамику клинических симптомов, оценку по клинической респираторной шкале (КРШ), показатели адаптированной компьютерной бронхофонографии (КБФГ) и иммунологические параметры (IgA, IgM, IgG, IgE, TNFα, IL-4, IL-8, IL-1β, IFNγ).

Результаты: в основной группе продолжительность госпитализации сократилась с 9,0±0,2 до 7,2±0,3 дня (p<0,01). Индекс высокочастотного диапазона (ВЧД, Р3) в фазе выдоха снизился в 2,5 раза – с 18,9±1,4% до 11,0±0,7% (p<0,001). Иммунологические показатели значительно нормализовались: IgE снизился до 71,3±11,6 мг% (в контрольной группе – 108,8±13,6 мг%), IL-4 – до 19,8±0,8 пг/мл (в контрольной группе – 23,9±1,5 пг/мл), IL-8 – до 65,4±3,5 пг/мл (в контрольной группе – 87,9±7,7 пг/мл), TNFα – до 60,2±7,5 пг/мл (в контрольной группе – 72,4±8,04 пг/мл) (p<0,01).

Заключение: включение комбинации доксофиллина и ингаляционного флутиказона в базисную терапию БОС III степени у детей способствует более быстрому купированию клинических симптомов, восстановлению бронхиальной проходимости и нормализации иммунологических показателей.

ВВЕДЕНИЕ. Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей остаётся одним из наиболее частых клинических состояний при заболеваниях дыхательных путей и нередко сопровождается рецидивирующим течением [1, 2]. Диагностика БОС у детей раннего возраста в большинстве случаев опирается на жалобы, анамнез и данные объектив-

ного осмотра, тогда как функциональные методы исследования ограничены из-за возрастных особенностей [3, 4].

Современные исследования указывают, что ведущими патогенетическими факторами БОС являются воспаление дыхательных путей и нарушения системного и местного иммунитета [5, 6]. Частое рецидивирование БОС у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиолитом имеет тенденцию к затяжному, осложнённому течению, трансформации в более тяжёлые формы с хронизацией процесса и последующей инвалидизацией [7, 8, 18].

В лечении БОС применяются бронхолитики, муколитики, антигистаминные препараты и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [9, 10]. Однако стандартная базисная терапия не всегда даёт ожидаемый результат, что требует дифференцированного подхода с учётом степени тяжести и иммунологического статуса ребёнка [11, 12].

Доксофиллин (пуроксан) – бронхолитик из группы ксантинов, обладающий бронходилатирующим, муколитическим и противовоспалительным действием [13, 14, 17]. Ингаляционный флутиказон (небуфлюзон) – мощный ИГКС с выраженным противовоспалительным эффектом [15, 16]. Комбинация этих препаратов может воздействовать на различные звенья патогенеза БОС, однако данные о её клинико-иммунологической и функциональной эффективности у детей раннего возраста остаются ограниченными.

Цель исследования: оценить клинико-иммунологические и функциональные результаты комбинированной терапии доксофиллином и ингаляционным флутиказоном у детей с БОС III степени.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2020–2025 гг. на базе отделения пульмонологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии МЗ РУз. В исследование включены 36 детей в возрасте от 1 до 3 лет с БОС III степени, находившихся на стационарном лечении.

Критерии включения: возраст от 1 до 3 лет; наличие БОС III степени; информированное согласие родителей.

Критерии исключения: возраст старше 3 лет; муковисцидоз; врождённые иммунодефициты; врождённые пороки сердца и бронхолёгочной системы; инородные тела дыхательных путей; тяжёлые перинатальные поражения ЦНС; непереносимость сальбутамола или флутиказона.

Дети были разделены на две группы:

- *I группа (контрольная, n=17):* базисная терапия – гипоаллергенная диета, бронхолитическая терапия, небулайзерная терапия β2-агонистами, антигистаминные препараты, ИГКС, отхаркивающие и муколитические препараты.
- *II группа (основная, n=19):* базисная терапия + доксофиллин (пуроксан) в виде сиропа из расчёта 1 мл на 5 кг массы тела 2–3 раза в сутки (5 дней) + ингаляционный флутиказон (небуфлюзон) по 1 мг 1 раз в сутки (10 дней).

Методы исследования:

1. *Клиническое обследование:* сбор анамнеза, анализ жалоб, оценка общего состояния.

2. *Клиническая респираторная шкала (КРШ):* оценка по 6 параметрам (частота дыхания, аускультация, участие вспомогательных мышц, менталь-

ный статус, сатурация кислорода, цвет кожных покровов) в баллах от 0 до 12.

3. *Компьютерная бронхофонография (КБФГ):* проводилась с использованием регистратора респираторных звуков (РРЗ) с определением низкочастотного (НЧД, Р1), среднечастотного (СЧД, Р2) и высокочастотного (ВЧД, Р3) диапазонов в фазах вдоха и выдоха. Рассчитывались индексы НЧД, СЧД и ВЧД по адаптированной формуле.

4. *Иммунологическое исследование:* определение концентрации IgA, IgM, IgG, IgE (ИФА) и цитокинов (TNFα, IL-4, IL-8, IL-1β, IFNγ) в сыворотке венозной крови.

5. *Статистический анализ:* проводился в пакете Microsoft Office Excel-2016 с использованием параметрических и непараметрических методов, критерия Стьюдента (t), корреляционного анализа Спирмена и Пирсона. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты. *Динамика клинических симптомов.*

В основной группе (доксофиллин + флутиказон) отмечалось более быстрое купирование клинических симптомов по сравнению с контрольной группой. Вялость купировалась к 3,4±0,5 дню (в контрольной группе – 5,8±0,2 дня, $p<0,01$), снижение аппетита – к 5,5±0,5 дню (в контрольной группе – 6,3±0,3 дня, $p<0,01$), сухой кашель – к 3,5±0,1 дню (в контрольной группе – 4,2±0,2 дня, $p<0,01$), влажный кашель с отделением мокроты – к 8,7±0,3 дню (в контрольной группе – 10,2±0,2 дня, $p<0,01$). Продолжительность госпитализации сократилась с 9,0±0,2 до 7,2±0,3 дня ($p<0,01$). Полная динамика основных клинических симптомов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика основных клинических симптомов у детей с БОС III степени (M±m)

Клинические симптомы	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P
Вялость	5,8±0,2	3,4±0,5	<0,01
Снижение аппетита	6,3±0,3	5,5±0,5	<0,01
Температура: субфебрильная	3,4±0,5	2,1±0,1	<0,01
фебрильная	5,5±0,5	3,2±0,2	<0,01
Одышка	4,5±0,6	3,1±0,2	<0,01
Кашель: сухой	4,2±0,2	3,5±0,1	<0,01
влажный, с отделением мокроты	10,2±0,2	8,7±0,3	<0,01
Цианоз носогубного треугольника	3,7±0,3	2,5±0,2	<0,01
Перкуссия: коробочный оттенок	6,1±0,3	4,5±0,4	<0,01

Клинические симптомы	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P
Аускультация: жёсткое дыхание	11,2±0,3	9,0±0,2	<0,01
Хрипы: сухие	10,7±0,4	8,4±0,4	<0,01
Влажные	9,1±0,3	7,5±0,3	<0,01
Койко-дни	9,0±0,2	7,2±0,3	<0,01

Примечание: P – достоверность различий между показателями I и II групп.

Оценка по клинической респираторной шкале

Для объективизации степени дыхательных нарушений и оценки эффективности терапии все дети были оценены по клинической респираторной шкале (КРШ). На 3-й день лечения в основной группе нормализация частоты дыхания отмечена у 73,7% (14) детей, тогда как в контрольной группе данный показатель не был достигнут ни у одного ребёнка (0%, p<0,01). При аускультации движение воздуха в нижних дыхательных путях стало свободным у 36,8% (7) детей основной группы (в контрольной группе – 0%, p<0,01). К 5-му дню в основной группе БОС I степени определялся у 47,4% (9) детей, а БОС 0 (отсутствие обструкции) – у 21,1% (4) детей. Подробная динамика по каждому параметру КРШ представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Динамика респираторных нарушений у детей с БОС III степени по КРШ (%)

Клинический параметр, баллы	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P	P1
1. Частота дыхания:				
0 баллов	–	14(73,7%)	<0,01	–
1 балл	17(100%)	5 (26,3%)	<0,01	<0,01
2 балла	–	–	–	–
2. Аускультация:				
0 баллов	–	7 (36,8%)	<0,01	<0,01
1 балл	7 (41,2%)	12(63,2%)	<0,01	<0,01
2 балла	10(58,8%)	–	–	–
3. Вспомогательные мышцы:				
0 баллов	–	4 (23,5%)	<0,01	<0,01

Клинический параметр, баллы	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P	P1
1 балл	8 (47,1%)	13(68,4%)	<0,01	<0,01
2 балла	9 (52,9%)	2 (10,5%)	–	–
4. Ментальный статус:				
0 баллов	–	4 (21,1%)	<0,01	–
1 балл	15(88,2%)	15(78,9%)	<0,01	<0,01
2 балла	2 (11,8%)	–	–	–
5. Сатурация кислорода:				
0 баллов	–	6 (31,6%)	<0,01	<0,01
1 балл	15(88,2%)	13(68,4%)	<0,01	–
2 балла	2 (11,8%)	–	–	–
6. Цвет кожных покровов:				
0 баллов	–	7 (41,2%)	–	–
1 балл	15(88,2%)	10(58,8%)	–	–
2 балла	2 (11,8%)	–	–	–
Степень БОС:				
БОС 0 (отсутствует)	–	4 (21,1%)	–	–
БОС I (1–3 балла)	–	9 (47,4%)	<0,01	<0,01
БОС II (4–7 баллов)	15 (88,2%)	6 (31,6%)	<0,01	<0,01
БОС III (8–12 баллов)	17 (100%)	–	–	–

Примечание: P – достоверность различий на 3-й день; P1 – на 5-й день.

Динамика показателей компьютерной бронхофонографии

Функциональная оценка бронхиальной проходимости проводилась методом адаптированной компьютерной бронхофонографии. В основной группе в фазе вдоха отмечено снижение низкочастотного диапазона (НЧД, P1) на 10,2% (18,7±0,6 мПа), среднечастотного диапазона (СЧД, P2) – в 2,3 раза (9,9±0,6 мПа, p<0,01), высокочастотного диапазона (ВЧД, P3) – в 3,6 раза (4,2±0,4 мПа, p<0,001). В фазе выдоха НЧД снизился на 2,3% (21,6±0,5 мПа), СЧД – на 4,3% (11,0±0,9 мПа), ВЧД – в 3,6 раза (4,1±0,3 мПа, p<0,001). Общий показатель R снизился в 1,65 раза – до 32,8±1,3 мПа (p<0,001). Динамика абсолютных показателей КБФГ представлена в таблице 3.

Таблица 3.

Динамика показателей КБФГ у детей с БОС III степени после лечения (мПа)

Показа-тели	**Здоро-вые дети (n=20)**	**До лечения (n=36)**	**Iгруппа (n=17)**	**II группа (n=19)**	**P**	**P1**
Фаза вдоха						
НЧД (Р1)	12,2±0,53	16,8±0,6	19,0±0,9	18,7±0,6	<0,05	<0,01
СЧД (Р2)	6,6±0,31	22,3±0,4	10,6±0,5	9,9±0,6	<0,05	<0,01
ВЧД (Р3)	1,5±0,1	15,0±0,3	5,8±0,5	4,2±0,4	<0,01	<0,001
R общий	20,3±0,8	54,1±0,9	35,4±1,5	32,8±1,3	<0,01	<0,001
Фаза выдоха						
НЧД (Р1)	17,6±0,9	20,1±0,5	22,1±0,9	21,6±0,5	<0,05	<0,01
СЧД (Р2)	8,4±0,5	25,7±0,6	11,5±0,7	11,0±0,9	<0,05	<0,01
ВЧД (Р3)	2,1±0,2	18,8±0,2	7,9±0,6	4,1±0,3	<0,01	<0,001
R общий	28,1±0,71	64,6±0,8	41,5±1,1	36,7±1,1	<0,01	<0,001

Примечание: Р – достоверность различий между показателями I группы до и после лечения; Р1 – между показателями II группы до и после лечения.

Для повышения информативности КБФГ и удобства интерпретации результатов у детей раннего возраста нами был рассчитан индекс ВЧД (Р3), отражающий долю высокочастотного компонента в общем акустическом спектре дыхания. Динамика адаптированных индексов КБФГ представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Динамика показателей адаптированной КБФГ у детей с БОС III степени после лечения (%)

Показатели	Здоровые дети (n=20)	До лечения (n=36)	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P	P1
Фаза вдоха						
Индекс НЧД	60,1±1,5	30,9±0,5	53,8±1,3	57,5±1,6	<0,05	<0,01
Индекс СЧД	32,5±0,9	41,3±0,6	29,9±1,4	30,4±1,3	<0,05	<0,01

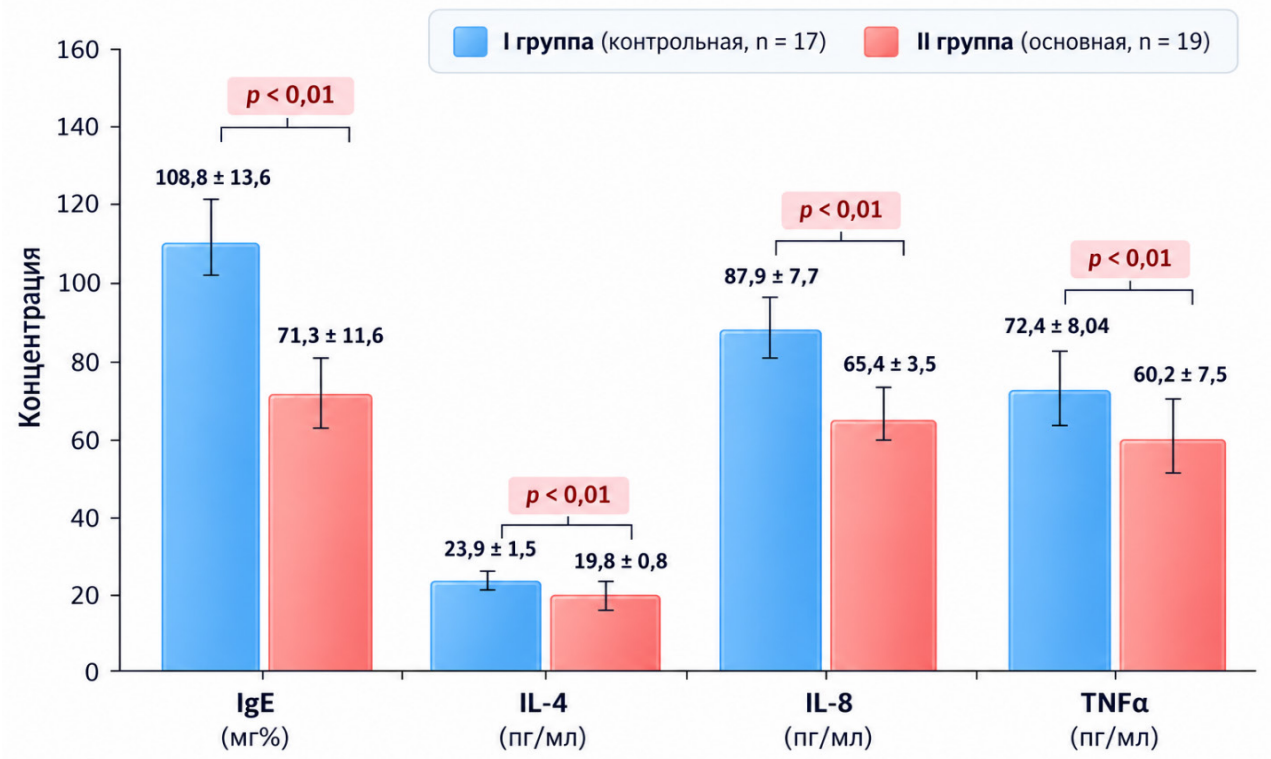
Показатели	Здоровые дети (n=20)	До лечения (n=36)	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P	P1
Индекс ВЧД	7,4±0,2	27,8±0,3	16,3±0,7	12,1±0,9	<0,01	<0,001
Фаза выдоха						
Индекс НЧД	62,6±1,3	31,02±0,6	53,5±2,1	59,3±1,4	<0,05	<0,01
Индекс СЧД	29,9±0,8	39,7±0,5	27,6±1,2	29,7±1,6	<0,05	<0,01
Индекс ВЧД	7,5±0,3	29,2±0,4	18,9±1,4	11,0±0,7	<0,01	<0,001

Примечание: P – достоверность различий между показателями I группы до и после лечения; P1 – между показателями II группы до и после лечения.

Наиболее демонстративным показателем функционального восстановления бронхиальной проходимости явился индекс ВЧД (Р3) в фазе выдоха. Как видно из рисунка 1, в основной группе данный показатель снизился в 2,5 раза и приблизился к значениям здоровых детей, тогда как в контрольной группе сохранялся на достоверно более высоком уровне.

Рисунок 1.

Динамика индекса ВЧД (Р3) в фазе выдоха у детей с БОС III степени до и после лечения (%)



Как следует из рисунка 1, у детей основной группы индекс ВЧД (Р3) в фазе выдоха после лечения составил 11,0±0,7%, что было в 1,7 раза ниже,

чем в контрольной группе (18,9±1,4%), и лишь незначительно превышало показатель здоровых детей (7,5±0,3%). Полученные данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия доксофиллином и ингаляционным флутиказоном обеспечивает более полное восстановление бронхиальной проходимости по сравнению с базисной терапией.

На основании индекса ВЧД была проведена оценка степени тяжести БОС после лечения. Как показано в таблице 5, в основной группе у 21,1% (4) детей обструкция полностью отсутствовала, у 52,6% (10) определялась БОС I степени, тогда как в контрольной группе у 88,2% (15) детей сохранялась БОС II степени.

Таблица 5.

Оценка степени БОС по индексу ВЧД (%)

Показатель	До лечения (n=36)	I группа (n=17)	II группа (n=19)
< 8% – БОС отсутствует	–	–	4 (21,1%)
8–14% – БОС I степени	–	2 (11,8%)	10 (52,6%)
15–24% – БОС II степени	–	15 (88,2%)	5 (26,3%)
> 25% – БОС III степени	36 (100%)	–	–

Таким образом, у большинства детей основной группы (73,7%) после проведённого лечения степень бронхиальной обструкции снизилась до I степени или полностью отсутствовала, тогда как в контрольной группе преобладали дети с сохраняющейся БОС II степени (88,2%). Это подтверждает функциональную эффективность дифференцированного подхода к терапии.

Динамика иммунологических показателей

В основной группе после лечения отмечена выраженная нормализация иммунологических показателей. IgE снизился до 71,3±11,6 мг% (в контрольной группе – 108,8±13,6 мг%, p<0,01), TNFα – до 60,2±7,5 пг/мл (в контрольной группе – 72,4±8,04 пг/мл, p<0,01), IL-4 – до 19,8±0,8 пг/мл (в контрольной группе – 23,9±1,5 пг/мл, p<0,01), IL-8 – до 65,4±3,5 пг/мл (в контрольной группе – 87,9±7,7 пг/мл, p<0,01), IL-1β – до 122,9±11,8 пг/мл (в контрольной группе – 167,4±15,4 пг/мл, p<0,01). Уровень IFNγ повысился до 22,4±1,02 пг/мл (в контрольной группе – 18,6±0,7 пг/мл, p<0,01). Полная динамика иммунологических показателей представлена в таблице 6.

Сравнительный анализ динамики ключевых провоспалительных и противовоспалительных медиаторов наглядно демонстрирует преимущество комбинированной терапии. Как показано на рисунке 2, в основной группе уровни IgE, IL-4, IL-8 и TNFα после лечения были достоверно ниже, чем в контрольной группе, и приближались к показателям здоровых детей.

Таблица 6.

Динамика иммунологических показателей у детей с БОС III степени после лечения (M±m)

Показатели	Здоровые дети (n=20)	До лечения (n=36)	I группа (n=17)	II группа (n=19)	P	P1
IgG, мг%	938,3±17,6	693,7±26,1	861,4±38,7	909,6±25,9	<0,05	<0,01
IgA, мг%	107,9±3,6	76,1±3,2	92,1±4,9	95,8±4,6	<0,05	<0,01
IgM, мг%	90,7±2,8	150,8±5,9	137,4±7,8	124,7±8,2	<0,01	<0,001
IgE, мг%	52,5±2,8	140,7±8,7	108,8±13,6	71,3±11,6	<0,01	<0,001
TNFα, пг/мл	28,4±1,5	117,1±5,2	72,4±8,04	60,2±7,5	<0,05	<0,01
IL-4, пг/мл	4,6±0,6	28,9±0,9	23,9±1,5	19,8±0,8	<0,05	<0,01
IFNγ, пг/мл	34,3±2,7	10,22±0,5	18,6±0,7	22,4±1,02	<0,01	<0,001
IL-8, пг/мл	19,2±2,4	113,3±4,5	87,9±7,7	65,4±3,5	<0,01	<0,001
IL-1β, пг/мл	52,4±3,5	245,3±8,5	167,4±15,4	122,9±11,8	<0,05	<0,01

Примечание: P – достоверность различий между показателями I группы до и после лечения; P1 – между показателями II группы до и после лечения.

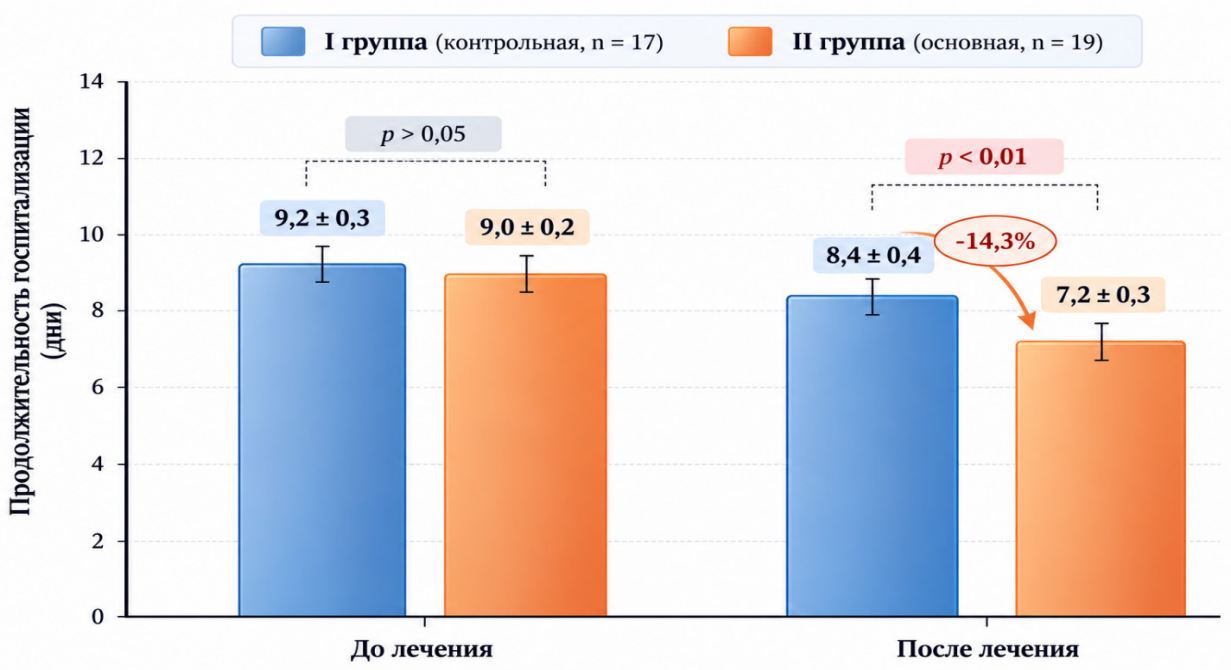


Рисунок 2. **Динамика иммунологических показателей (IgE, IL-4, IL-8, TNFα) у детей с БОС III степени до и после лечения**

Как видно из рисунка 2, наиболее выраженная динамика отмечена по уровню IgE: в основной группе показатель снизился до 71,3±11,6 мг%, что было в 1,5 раза ниже, чем в контрольной группе (108,8±13,6 мг%), и в 1,3 раза ниже исходного уровня (140,7±8,7 мг%). Аналогичная тенденция прослеживалась по IL-4 (19,8±0,8 пг/мл против 23,9±1,5 пг/мл в контрольной группе), IL-8 (65,4±3,5 пг/мл против 87,9±7,7 пг/мл) и TNFα (60,2±7,5 пг/мл против 72,4±8,04 пг/мл). Полученные результаты отражают угнетение Th2-опосредованного воспаления и восстановление баланса цитокинов на фоне комбинированной терапии.

Наряду с этим, уровень IFNγ в основной группе повысился до 22,4±1,02 пг/мл, что было в 1,2 раза выше, чем в контрольной группе (18,6±0,7 пг/мл, $p<0,01$). Это свидетельствует о переключении иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, что патогенетически обосновывает включение ингаляционного флутиказона в комплексную терапию БОС III степени.

ОБСУЖДЕНИЕ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что дифференцированная терапия с включением комбинации доксофиллина и ингаляционного флутиказона оказывает выраженное клиническое, функциональное и иммунологическое действие у детей с БОС III степени.

Доксофиллин, являясь бронхолитиком из группы ксантинов, обеспечивает бронходилатацию, улучшает мукоцилиарный клиренс и обладает противовоспалительным эффектом. Ингаляционный флутиказон, в свою очередь, подавляет синтез медиаторов воспаления, снижает гиперреактивность бронхов и способствует переключению иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип.

Снижение индекса ВЧД (Р3) в фазе выдоха в 2,5 раза (с 18,9±1,4% до 11,0±0,7%) подтверждает функциональную эффективность комбинированной терапии. Динамика иммунологических показателей – снижение IgE, IL-4, IL-8, TNFα и IL-1β, повышение IFNγ – отражает угнетение Th2-опосредованного воспаления и восстановление баланса цитокинов.

Полученные данные согласуются с результатами исследований, указывающих на эффективность комбинированной терапии бронхолитиками и ИГКС при БОС у детей [9, 10, 15]. Вместе с тем, настоящее исследование впервые демонстрирует комплексную оценку клинических, функциональных (КБФГ) и иммунологических параметров при использовании комбинации доксофиллина и флутиказона у детей раннего возраста с БОС III степени.

ВЫВОДЫ.

1. Включение доксофиллина и ингаляционного флутиказона в базисную терапию БОС III степени у детей способствует более быстрому купированию клинических симптомов: вялость купируется к 3,4±0,5 дню ($p<0,01$), одышка – к 3,1±0,2 дню ($p<0,01$), влажный кашель – к 8,7±0,3 дню ($p<0,01$), продолжительность госпитализации сокращается с 9,0±0,2 до 7,2±0,3 дня ($p<0,01$).

2. Комбинированная терапия обеспечивает выраженное восстановление бронхиальной проходимости: индекс ВЧД (Р3) в фазе выдоха снижается в 2,5 раза – с 18,9±1,4% до 11,0±0,7% ($p<0,001$), в фазе вдоха – с 16,3±0,7% до 12,1±0,9% ($p<0,001$).

3. Комбинированная терапия приводит к нормализации иммунологических показателей: IgE снижается до 71,3±11,6 мг%, IL-4 – до 19,8±0,8 пг/мл, IL-8 – до 65,4±3,5 пг/мл, TNFα – до 60,2±7,5 пг/мл, IL-1β – до 122,9±11,8 пг/мл, уровень IFNγ повышается до 22,4±1,02 пг/мл ($p<0,01$).

4. Адаптированная КБФГ с расчётом индекса ВЧД является информативным неинвазивным методом оценки степени бронхиальной обструкции и эффективности лечения у детей раннего возраста.

5. Комбинация доксофиллина и ингаляционного флутиказона может быть рекомендована для включения в базисную терапию БОС III степени у детей раннего возраста с учётом индивидуальных показаний и противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста. М.: МедКом-Про; 2019. 78 с.

2. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРИ у детей раннего возраста. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2018;18:108-119.

3. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.М., Мовланова Ш.С. Бронхиты у детей: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Ташкент, 2013. 114 с.

4. Геппе Н.А., Мелешкина А.В., Чебышева С.Н. Приоритеты в тактике ведения детей с бронхиальной обструкцией. Доктор.Ру. 2021;20(3):6-10.

5. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Туракулова Х.Э. Ретроспективный анализ и факторы риска развития бронхообструктивного синдрома у детей. FORCIPE. 2023;6(S1):35.

6. Шавази Н.М., Алланазаров А.Б. Состояние цитокинов при остром обструктивном бронхите у детей. Проблемы биологии и медицины. 2023;5(148):235-238.

7. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Федорова О.С. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(2):143-155.

8. Мизерницкий Ю.Л., Гаймоленко И.Н., Марковская А.И. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(1):47-55.

9. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции. Доктор.Ру. 2019;9(164):13-18.

10. Камаев А.В., Трусова О.В., Макарова И.В. Ингаляционная терапия бронхиальной обструкции у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021;2:123-128.

11. Мизерницкий Ю.Л. Патогенетическое обоснование применения монтелукаста при ОРВИ с бронхообструктивным синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):129-132.

12. Турсункулова Д.А. Современные принципы терапии бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Журнал кардиореспираторных исследований. 2023;4(1):24-27.

13. Шарипова Н.П., Шамсиев Ф.М., Каримова Н.И. Основные фенотипы бронхообструктивного синдрома у де-

тей. Журнал теоретической и клинической медицины. 2024;3:48-50.

14. Малышев В.С., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Опыт использования компьютерной бронхофонографии в педиатрической практике. Медицинский совет. 2019;2:188-193.

15. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. Eur Respir J. 2019;53:1901046.

16. Topalovic M., Das N., Burgel P.R. Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests. European Respiratory Journal. 2019;53(4): 1801660.

17. Абдумаликов Х.И., Ибадова Г.А. Диарея билан огриган болаларда баъзи иммуноцитокимёвий курсаткичларнинг динамикаси. Материалы республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы микробиологии и фармакологии», Ташкент, 2024, 20 мая, стр.5-6.

18. Ibadova G.A., Abdumalikov Kh.I. International journal of medical sciences; (2025): Vol. 5 No. 03.- P. 135-141.

SUMMARY
CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, AND FUNCTIONAL OUTCOMES OF COMBINED THERAPY WITH DOXOFYLLINE AND INHALED FIUTICASONE IN CHILDREN WITH BRONHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME

Sharipova Nilufar Palvanovna

National Children's Medical Center, Republic of Uzbekistan
sharipovanilufar07@gmail.com

Key words: *broncho-obstructive syndrome, children, doxofylline, fluticasone, computer broncho-phonography, cytokines, immunity.*

Conclusion: adding the combination of doxofylline and inhaled fluticasone to basic therapy for grade III BOS in children promotes faster relief of clinical symptoms, restoration of bronchial patency, and normalization of immunological parameters.

REZUME
BRONXOOBSTRUKTIV SINDROMLI BOLALARDA DOKSOFILLIN VA INGALYATSION FLUTIKAZON BILAN KOMBINATSIYALANGAN TERAPIYANING KLINIK-IMMUNOLOGIK HAMDA FUNKSIONAL NATIJALARI

Sharipova Nilufar Palvanovna

Bolalar milliy tibbiyot markazi, O'zbekiston Respublikasi
sharipovanilufar07@gmail.com

Калит сўзлар: *бронхообструктив синдром, болалар, доксофиллин, флутиказон, компьютер бронхофонографияси, цитокинлар, иммунитет.*

Хулоса: БОС III даражали болаларда базис терапияга доксофиллин ва ингаляцион флутиказон комбинациясини қўшиш клиник симптомларни тезроқ бартараф этиш, бронхиал ўтказувчанликни тиклаш ва иммунологик кўрсаткичларни нормаллаштириш имконини беради.

УДК 616.36-008.5-053.31:618.3-06:616-008.9

МАТЕРИНСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ УРГЕНЧЕ

Шарипова Сарвиноз Максудовна - https://orcid.org/0009-0007-6982-5923

Ургенчский государственный медицинский институт,
Ургенч, Республика Узбекистан
s.maqsudonva3636@mail.com

Ключевые слова: *затяжная неонатальная желтуха, материнское ожирение, показатели воспаления, С-реактивный белок, прокальцитонин, VEGF-A, билирубиновый обмен.*

В статье рассматривается связь материнского метаболического состояния и показателей воспаления с биохимическими особенностями затяжной желтухи у новорождённых. Представлены результаты наблюдательного исследования 140 пар «мать–ребёнок», распределённых по индексу массы тела матери до беременности. Проанализированы уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) у матерей, а также показатели билирубинового обмена и активность печёночных трансаминаз у детей. Наиболее высокие значения исследованных материнских маркеров отмечены при ожирении. Выявлены положительные связи между отдельными показателями воспаления и липидного обмена матери и биохимическими показателями ребёнка. Обсуждаются клиническое значение полученных результатов и ограничения их интерпретации. Подчёркивается необходимость дальнейшего изучения этих взаимосвязей для оценки их диагностической и прогностической ценности.

Актуальность. Патологические состояния неонатального периода остаются значимой медико-социальной проблемой, определяющей необходимость совершенствования ранней диагностики и профилактики осложнений[1]. Среди наиболее распространённых клинических проявлений у новорождённых особое место занимает желтуха, обусловленная повышением концентрации билирубина в крови. Сохранение желтухи после 14-го дня жизни у доношенного ребёнка требует выяснения её причин и исключения гемолитических, холестатических, эндокринных, наследственных и инфекционных заболеваний [**2,3**]. Даже при удовлетворительном общем состоянии ребёнка затяжное течение желтухи нуждается в диагностической оценке, поскольку внешне сходные проявления могут сопровождать заболевания с различным прогнозом. Особенности билирубинового обмена в неонатальном периоде связаны с повышенным распадом эритроцитов, функциональной незрелостью механизмов печёночного захвата и конъю-

гации билирубина, а также его кишечно-печёночной циркуляцией. Дополнительное образование билирубина возможно при патологическом гемолизе и неэффективном эритропоэзе. Поэтому при длительном сохранении гипербилирубинемии важно оценивать не только общий билирубин и его фракции, но и клинические признаки, показатели функции печени и результаты обследования на предполагаемые причины заболевания. Повышение С-реактивного белка и лейкоцитоз могут указывать на сопутствующий воспалительный процесс, однако сами по себе не определяют происхождение желтухи [2]. Значимым направлением исследования является оценка материнских факторов, способных влиять на внутриутробное развитие и раннюю адаптацию ребёнка. Ожирение и метаболический синдром у матери сопровождаются нарушениями липидного обмена, хроническим воспалением низкой интенсивности и изменениями эндотелиальной функции [4]. Эти особенности создают предпосылки для изучения возможных связей материнского метаболического состояния с биохимическими показателями новорождённого.

В нашем исследовании научный интерес представляет исследование С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) у матерей с последующим сопоставлением этих показателей с билирубиновым обменом и функциональным состоянием печени ребёнка. Вместе с тем характер и клиническое значение таких взаимосвязей при затяжной неонатальной желтухе остаются недостаточно определёнными. Их изучение может расширить представления о материнских факторах риска и способствовать обоснованию более дифференцированного подхода к обследованию новорождённых с длительно сохраняющимся желтушным синдромом.

Цель исследования – оценить взаимосвязь маркеров воспаления матери с показателями билирубинового обмена и функционального состояния печени у детей с затяжной неонатальной желтухой.

Материал и методы. В 2023–2026 годах в Ургенчском районном медицинском объединения Хорезмской области (Республики Узбекситан) нами было проведено наблюдательное аналитическое исследование, в котором участвовали 140 матерей и их доношенные дети с желтухой, сохранявшейся более 14 дней. Все матери дали письменное информированное согласие на участие. Среди детей было 100 мальчиков (71,4%). Матерей разделили на четыре группы по индексу массы тела до беременности: 57 женщин имели избыточную массу тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2), 21 – ожирение I–II степени (30,0–39,9 кг/м^2), 25 – дефицит массы тела (<18,5 кг/м^2), а 37 – нормальную массу тела (18,5–24,9 кг/м^2). В раннем послеродовом периоде в сыворотке крови матерей определяли С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и сосудистый эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A). Для измерения VEGF-A использовали твердофазный сэндвич-ИФА с набором «Цитокин» (Россия). У детей исследовали фракции билирубина, общий белок, глюкозу и активность печёночных ферментов – АЛТ и АСТ. Активность этих ферментов определяли кинетическим методом IFCC с использованием наборов Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica (Германия).

Результаты представляли как среднее значение и стандартную ошибку среднего (M±m). Перед сравнением групп проверяли нормальность распределения данных и равенство дисперсий. Для сравнения средних применяли t-критерий Стьюдента, считая различия статистически значимыми при p<0,05. Связи между показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (r_s), в зависимости от распределения данных.

Результаты и обсуждение. Наиболее высокие уровни исследованных маркеров отмечены у матерей с ожирением (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1.

Маркеры воспаления у матерей обследованных детей (M±m)

Показатель	Избыточная масса (n=57)	Ожирение I–II (n=21)	Дефицит массы (n=25)	Нормальная масса (n=37)
СРБ, мг/л	2,10±0,20	2,34±0,21*	1,87±0,18	1,76±0,19
ПКТ, нг/мл	0,15±0,04*	0,28±0,10*	0,06±0,02	0,05±0,02
VEGF-A, пг/мл	80,2±4,6	95,8±7,3*	73,4±4,1	72,9±3,9

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста А; * – p<0,05 по сравнению с группой нормальной массы тела.

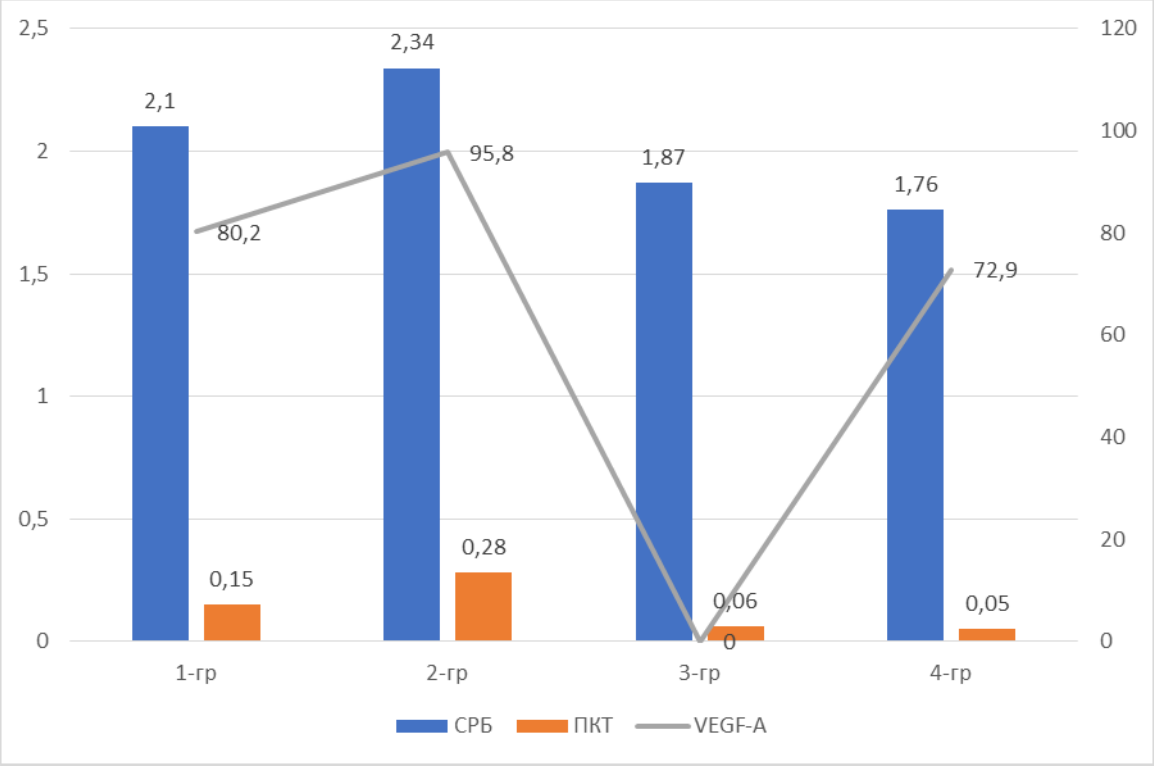


Рис. 1. Маркеры воспаления у рожениц группы исследования

В первые трое суток после родов концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и сосудистого эндотелиального фактора роста А

(VEGF-A) в этой группе превышали показатели женщин с нормальной массой тела соответственно в 1,3; 5,6 и 1,3 раза ($p<0,05$). У матерей с избыточной массой тела уровень ПКТ был выше в три раза ($p<0,05$).

При этом средние значения ПКТ во всех группах оставались ниже 0,5 нг/мл. Поэтому выявленное повышение не следует рассматривать как самостоятельное подтверждение бактериальной инфекции. Его необходимо оценивать вместе с клиническими признаками и результатами микробиологического обследования [5]. У детей, родившихся от матерей с ожирением, зарегистрированы наиболее высокие средние значения общего билирубина – 228,8±6,2 мкмоль/л, непрямого билирубина – 197,3±6,6 мкмоль/л, а также активности АЛТ – 35,0±9,0 Ед/л и АСТ – 44,0±8,5 Ед/л (табл. 2).

Таблица 2.

Биохимические показатели детей с затяжной желтухой (M±m)

Показатель	Избыточная масса (n=57)	Ожирение I–II (n=21)	Дефицит массы (n=25)	Нормальная масса (n=37)
Общий билирубин, мкмоль/л	136,5±9,4	228,8±6,2	208,2±5,8	119,5±6,9
Прямой билирубин, мкмоль/л	28,1±2,8	31,5±4,6	36,5±7,5	25,2±8,5
Непрямой билирубин, мкмоль/л	108,5±9,7	197,3±6,6	172,4±7,7	94,4±9,8
АЛТ, Ед/л	23,7±6,8	35,0±9,0	32,5±5,5	27,6±4,0
АСТ, Ед/л	41,4±7,9	44,0±8,5	38,8±7,8	32,6±3,5
Общий белок, г/л	59,7±3,5	57,3±2,1	58,6±1,7	69,9±2,7

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Корреляционный анализ выявил положительные связи между ПКТ матери и активностью АЛТ ($r=0,42$) и АСТ ($r=0,44$) у ребёнка. Концентрация VEGF-A у матери также была связана с активностью АСТ ребёнка ($r=0,30$). Общий билирубин новорождённого положительно коррелировал с уровнем холестерина ($r=0,49$) и индексом атерогенности матери ($r=0,45$), а прямой билирубин – с концентрацией липопротеинов низкой плотности ($r=0,52$) (рис. 2).

Средние показатели мочевины и креатинина различались между группами незначительно. Концентрация мочевины составляла от 6,35±1,6 до 6,8±1,5 ммоль/л, креатинина – от 41,6±9,5 до 51,7±7,9 мкмоль/л. Без результатов межгруппового статистического сравнения эти значения не позволяют сделать вывод о значимости различий.

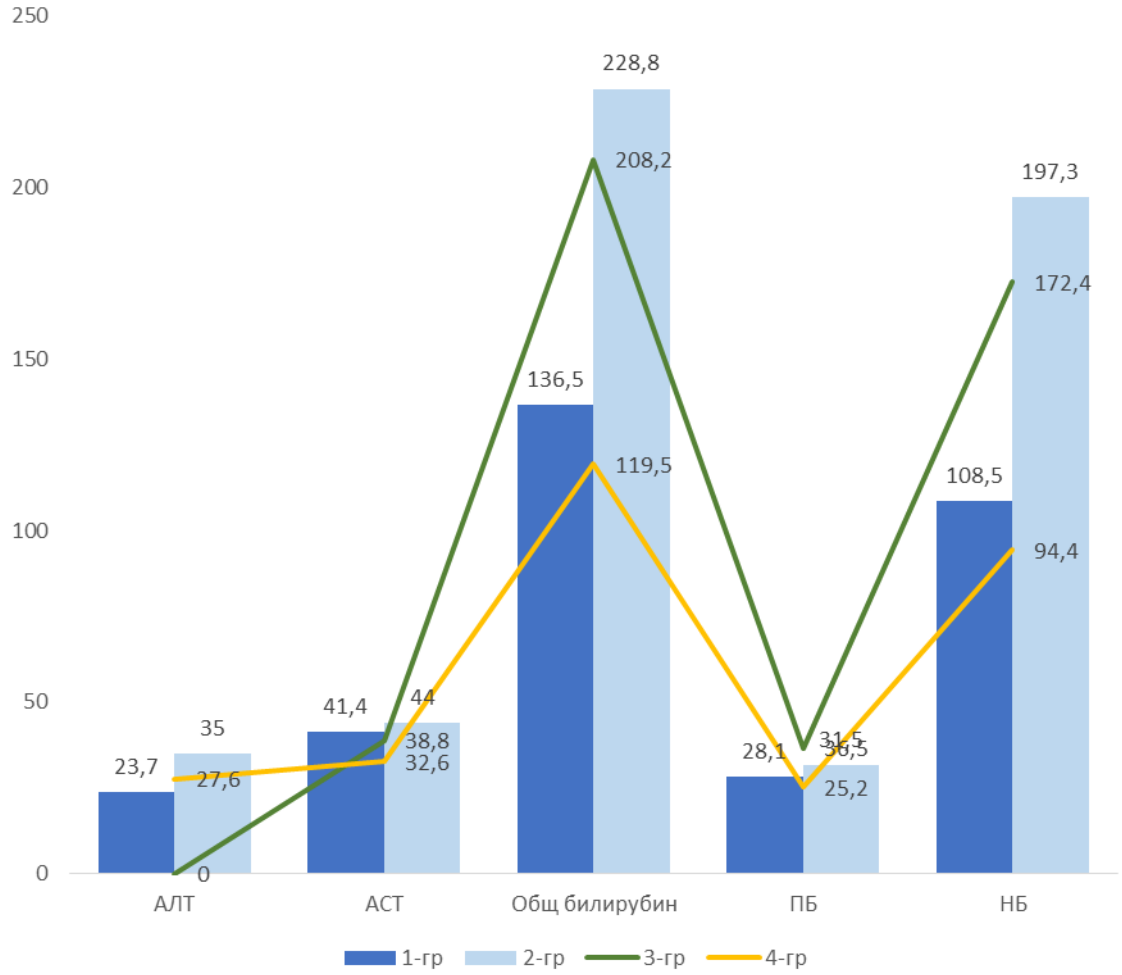


Рис. 2. Показатели обмена билирубина у новорожденных с затяжной желтухой

Полученные данные согласуются с исследованиями, описывающими связь материнского метаболического состояния с воспалительными изменениями у потомства [2,3,4,6]. Однако выявленные корреляции не доказывают причинного влияния материнских показателей на билирубиновый обмен и активность печёночных ферментов ребёнка. Интерпретацию результатов ограничивают наблюдательный одноцентровый дизайн, отсутствие группы детей без желтухи и микробиологического подтверждения инфекции[7].

Заключение. Проведенное нами исследование выявило связь между материнским ожирением, показателями воспаления и биохимическими особенностями затяжной желтухи у новорождённых. У женщин с ожирением I–II степени отмечены наиболее высокие уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и сосудистого эндотелиального фактора роста А в раннем послеродовом периоде. Эти изменения характеризуют особенности воспалительного и сосудистого ответа, однако сами по себе не доказывают наличие эндотелиальной дисфункции.

Уровень прокальцитонина матери положительно коррелировал с активностью АЛТ и АСТ у ребёнка, а VEGF-A – с активностью АСТ. Кроме того, общий билирубин новорождённого был

связан с холестерином и индексом атерогенности матери, а прямая фракция билирубина – с её уровнем липопротеинов низкой плотности. Эти результаты указывают на возможную взаимосвязь материнского метаболического состояния с показателями билирубинового обмена и печёночных ферментов ребёнка, но не устанавливают причинную зависимость.

Полученные нами данные подчёркивают важность внимания к метаболическому состоянию женщин с избыточной массой тела и ожирением. У их детей при длительном сохранении желтухи необходимо оценивать фракции билирубина и другие показатели по клиническим показаниям. Вместе с тем отсутствие группы детей без желтухи не позволяет на основании данного исследования определить, насколько материнское ожирение повышает риск её затяжного течения.

Повышение прокальцитонина также нельзя считать самостоятельным подтверждением бактериальной инфекции. Его следует оценивать вместе с клинической картиной и результатами лабораторного и микробиологического обследования. Для уточнения прогностического значения изученных показателей и их возможного применения в индивидуальных алгоритмах наблюдения необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Литература

1. Xiao T., Wang J., Wang H., et al. Aetiology and outcomes of prolonged neonatal jaundice in tertiary centres: data from the China Neonatal Genome Project. Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition. 2022. Vol. 107. P. 602–607. doi: 10.1136/archdischild-2021-323413.
2. Girardi G., Bremer A.A. The intersection of maternal metabolic syndrome, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic health for the mother and offspring. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2022. Vol. 20, No. 5. P. 251–254. doi: 10.1089/met.2021.0124.
3. Kwok J., Speyer L.G., Soursou G., et al. Maternal metabolic syndrome in pregnancy and child development at age 5: exploring mediating mechanisms using cord blood markers. BMC Medicine. 2023. Vol. 21. Art. 124. doi: 10.1186/s12916-023-02835-5.
4. Kaza M., Paltoglou G., Rodolaki K., et al. Gestational diabetes and obesity: immediate and late sequelae for offspring. Children. 2025. Vol. 12, No. 9. Art. 1263. doi: 10.3390/children12091263.
5. Chou H.H., Huang L.C., Shen S.P., et al. Neonatal jaundice is associated with increased risks of congenital anomalies of the kidney and urinary tract and concomitant urinary tract infection. Scientific Reports. 2024. Vol. 14. Art. 9520. doi: 10.1038/s41598-024-59943-2.
6. Jahan-Mihan A., Leftwich J., Labyak C., et al. Mechanistic pathways of gestational obesity: implications for maternal and offspring health: a narrative review. Nutrients. 2025. Vol. 17, No. 23. Art. 3731. doi: 10.3390/nu17233731.
7. Hakan N., Aydin M., Ceylaner S., et al. Do gene polymorphisms play a role in newborn hyperbilirubinemia? Balkan Journal of Medical Genetics. 2023. Vol. 26, No. 2. P. 51–58. doi: 10.2478/bjmg-2023-0021.

REZUME

URGANCH SHAHRIDA YASHOVCHI CHAQALOQLARDA CHO‘ZILGAN NEONATAL SARIQLIKDA ONANING YALLIG‘LANISH KO‘RSATKICHLARI

Sharipova Sarvinoz Maqsudovna

Urganch davlat tibbiyot instituti, Urganch, O‘zbekiston Respublikasi
s.maqsudonva3636@mail.com

Kalit so‘zlar: *cho‘zilgan neonatal sariqlik, onadagi semizlik, yallig‘lanish ko‘rsatkichlari, C-reaktiv oqsil, prokalsitonin, VEGF-A, bilirubin almashinuvi.*

Maqolada onaning metabolik holati va yallig‘lanish ko‘rsatkichlarining yangi tug‘ilgan chaqaloqlardagi cho‘zilgan sariqlikning biokimyoviy xususiyatlari bilan bog‘liqligi ko‘rib chiqilgan. Onaning homiladorlikdan oldingi tana vazni indeksiga ko‘ra guruhlarga ajratilgan 140 ta «ona–bola» juftligi ishtirokidagi kuzatuv tadqiqoti natijalari keltirilgan. Onalarda C-reaktiv oqsil, prokalsitonin va tomir endotelial o‘sish omili A (VEGF-A) darajalari, bolalarda esa bilirubin almashinuvi ko‘rsatkichlari va jigar transaminazalari faolligi tahlil qilingan. Onalarda o‘rganilgan markerlarning eng yuqori qiymatlari semizlik guruhida qayd etilgan. Onaning ayrim yallig‘lanish va lipid almashinuvi ko‘rsatkichlari bilan bolaning biokimyoviy ko‘rsatkichlari o‘rtasida musbat bog‘liqliklar aniqlangan. Olingan natijalarning klinik ahamiyati va ularni talqin qilishdagi cheklovlar muhokama qilingan. Ushbu bog‘liqliklarning diagnostik va prognostik ahamiyatini baholash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarurligi ta’kidlangan.

SUMMARY

MATERNAL INFLAMMATORY MARKERS IN PROLONGED NEONATAL JAUNDICE AMONG INFANTS RESIDING IN URGENCH

Sharipova Sarvinoz Maqsudovna

Urgench State Medical Institute, Urgench, Republic of Uzbekistan
s.maqsudonva3636@mail.com

Keywords: *prolonged neonatal jaundice, maternal obesity, inflammatory markers, C-reactive protein, procalcitonin, VEGF-A, bilirubin metabolism.*

This article examines the associations of maternal metabolic status and inflammatory markers with the biochemical characteristics of prolonged neonatal jaundice. It presents findings from an observational study of 140 mother–infant pairs grouped according to maternal pre-pregnancy body mass index. Maternal C-reactive protein, procalcitonin, and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) concentrations were analysed alongside infant bilirubin profiles and liver transaminase activities. The highest levels of the maternal markers studied were observed in the obesity group. Positive correlations were identified between selected maternal inflammatory and lipid parameters and infant biochemical measures. The clinical relevance of these findings and the limitations of their interpretation are discussed. Further research is needed to assess the diagnostic and prognostic value of these associations.

СОДЕРЖАНИЕ

1. **AZIMJONOVA D.Sh.** «SOMNILAKS NIIVS» BIOLOGIK FAOL QO‘SHIMCHASINING YAROQLILIK MUDDATINI ANIQLASH 2
2. **ALIMDJANOVA G.A., FAYZIEVA Z.T.** “GEPA-PROTEKT” BALZAMINING TOKSIK GEPATITLI HAYVONLARDA JIGARNING OQSIL SINTEZ QILISH FAOLIYATIGA TA'SIRI 7
3. **ASATILLAYEV J.N., HOSHIMOV N.N., YULDASHEVA N.M.** SKUTELLARIN FLAVONOID FRAKSIYASINING KALAMUSH QON PLAZMASI GEMOSTAZ TIZIMIGA TA’SIRI 13
4. **АТАБАЕВА С.М.** СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙЭФФЕКТИВНОСТИРАЗЛИЧНЫХСХЕМЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI ПРИ ГАСТРОПАТИЯХ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПАРАЛЛЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 20
5. **АЖИМУРАТОВА В.Б., МУРОТОВ Н.Ф.,** КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ 8–11 ЛЕТ 27
6. **БАБАДЖАНОВА Ф.Р., АГЗАМОВА Ш.А., ХАЙБУЛЛИНА З.Р.** КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР И ИММУНОМЕТАБОЛИЗМ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА 33
7. **ВАХОБОВ А.А., ОБЛОҚУЛОВА О.А.** ЗООНОЗ ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИДА ЛАБОРАТОР ВА ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ 39
8. **КАЮМОВ А.А., ЖУЛАМАНОВА Д.И., МАМАДИЕВ Ш.Б.** МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И КЛИНИЧЕСКИ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ 47
9. **КАЮМОВ А.А., АБДУРАХМАНОВА Н.Р.** CD123-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ 59
10. **MIRZABEKOV I.A.** GAMMA NURLANISH SHAROITIDA SO‘LAK BEZLARI AMILOLITIK FAOLLIGIGA FLAVONOIDLARNING RADIOPROTEKTORLIK TA’SIRI 72
11. **НАБИЕВА Д.М.** SURUNKALI BUYRAK YETISHMOVCHILIGIDA ESHITISH BUZILISHLARI BILAN BOG‘LIQ IMMUNOLOGIK KO‘RSATKICHLAR 81
12. **ОБЛОҚУЛОВ А.А.** ТАЖРИБАВИЙ ИЧАК ЧАНДИҚЛАНИШИДА СИЛИМАРИН ЭКСТРАКТИ БИЛАН КОРРЕКЦИЯНИНГ ТИМУС ВА СУЯК КЎМИГИ МОРФОМЕТРИК ҲАМДА ЦИТОМОРФОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИГА

ТАЪСИРИ....87

13. **RAXIMOVA N.**, **MAMATOVA N.** *CISTANCHE MONGOLICA* O‘SIMLIGI EKSTRAKTINING LOKOMOTOR, QIDIRUV VA ANKSIOLITIK FAOLLIGINI EKSPERIMENTAL BAHOLASH....95

14. **САЛИМОВА Г.Х.** ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS1042838 ГЕНА PGR У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ....103

15. **SEIT-ASAN L.S., UMAROVA G.B., MUXAMMADALIYEVA F.M.** O‘TKIR ALKOGOLLI GEPATITDA BIOKIMYOVIY KO‘RSATKICHLARGA PROBIOTIK TERAPIYANING SAMARADORLIGI....110

16. **ТИЛЛАБАЕВ-Н.А., ЖЎРАЕВА М.А., АШУРАЛИЕВА Н.Д., КОЗИМЖОНОВА М.Р.** ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ В ВА С НЕГИЗИДА РИВОЖЛАНГАН ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ГПС НИНГ КЛИНИК СИМПТОМЛАР НАМОЁН БЎЛИШИГА ТАЪСИРИ: МУОЛАЖАГАЧА БЎЛГАН ДАВР ТАҲЛИЛИ....117

17. **ТИЛЛАБАЕВ-Н.А., ЖЎРАЕВА М.А., АШУРАЛИЕВА Н.Д., КОЗИМЖОНОВА М.Р.** ГПС МАВЖУД БЎЛГАН ВА БЎЛМАГАН ВИРУС ГЕПАТИТИ В ВА С НЕГИЗИДАГИ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА ЛАБОРАТОРИЯ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ДАВОЛАШГАЧА БЎЛГАН ҚИЁСИЙ ТАҲЛИЛИ....125

18. **TURGUNOV D.M., YUNUSKHODJAEVA N.A.** MICROBIOLOGICAL QUALITY ASSESSMENT OF “CIPROMAX-AK” POWDER FOR ORAL SUSPENSION ACCORDING TO USP <61> AND USP <62>....132

19. **UMIRDINOVA V.G‘., NORMAXAMATOV N.S., TOSHTEMIROVA Ch.T., RAXMONOVA D.S.** «GEPA-SEEM» INFUZION ERITMASINING O‘TKIR TOKSIKLIK KO‘RSATKIChLARINI EKSPERIMENTAL BAHOLASh....143

20. **UMIRDINOVA V.G‘., NORMAXAMATOV N.S., TOSHTEMIROVA Ch.T.,** TO‘G‘IZBOYEV S.U. «GEPA-SEEM» MURAKKAB TARKIBLI INFUZION ERITMASINING KLINIK OLDI GEPATOPROTEKTOR FAOLLIGINI BAHOLASH....150

21. **ХОЛМАТОВА Г.А., ХАЛИМОВА З.Ю., ЖУРАЕВА М.А., АШУРАЛИЕВА М.А.** ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КОМОРБИД КЕЧГАН СИЛ КАСАЛЛИГИДА БАЛҒАМДАГИ ЎЗГАРИШЛАР....159

22. **ХУДОЁРОВ Ж.Ю., ЗУПАРОВ К.Ф., АБДУМАЖИДОВ А.Ш.** ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ....166

23. **ШАРИПОВА Н.П.** КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДОКСОФИЛЛИНОМ И ИНГАЛЯЦИОННЫМ ФЛУТИКАЗОНОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ....171

24. **ШАРИПОВА С.М.** МАТЕРИНСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАТЯЖНОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЖЕЛТУХЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ УРГЕНЧЕ....183

ИНФЕКЦИЯ, ИММУНИТЕТ и ФАРМАКОЛОГИЯ

Научно-практический журнал

5/2026

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 26. 10. 2026 г.
Формат А4. Объём 192 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