O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

NAZARIY va KLINIK TIBBIYOT JURNALI

JOURNAL of THEORETICAL and CLINICAL MEDICINE

Рецензируемый научно-практический журнал.
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

3

ТАШКЕНТ – 2025

Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы обращаться по адресу:
100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз
ответственному секретарю журнала
Тел. +998-71-207-08-17
Fax +998-71-207-08-23
E-mail: immunology2015@mail.ru
Internet: www.jtcm.uz

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

УДК 575.113(075.8)

МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЭПИГЕНОМА: ПРИНЦИПЫ, ТЕХНОЛОГИИ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ (ОБЗОР)

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Зиядуллаев Ш.Х., Муратходжаева С.А., Рыскулов Ф.Т., Масаидова И.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Epigenetika bu genetik ma'lumotning tirik organizmda boshqarilishi va uning amalga oshirilishi masalalari bilan shug'ullanuvchi genetika sohasidir. Maqolada epigenetikaning DNK metillanishi va xromatinning fazoviy tuzilishining o'zgarishi kabi asosiy mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Epigenetik mexanizmlarni qarish jarayonida va onkologik kasalliklarda o'rganish ahamiyati ko'rsatilgan. Epigenetik tadqiqotlar uslublari va ularning inson hayotidagi amaliy qo'llanilishi ochib berilgan.

Kalit so'zlar: *epigenetika, xromatin, sekvensiyalash, metillanishi, klinik tadqiqotlar.*

SUMMARY

Epigenetics is a field of genetics dealing with the regulation of genetic information and its implementation in a living organism. The article discusses the main mechanisms of epigenetics, such as DNA methylation and changes in the spatial structure of chromatin. The importance of studying epigenetic mechanisms in the aging process and cancer is presented. Disclosed the methods of epigenetic research and their practical usage in human life.

Keywords: *epigenetics, chromatin, sequencing, methylation, clinical trials.*

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетика, раздел генетики занимающийся вопросом изучения механизмов регуляции генов и факторов влияющих на этот процесс. Эпигенетика изучает наследуемые изменения в активности генов не связанных с изменениями нуклеотидной последовательности генома [7].

Примером эпигенетических изменений можно привести процесс клеточной дифференцировки. Во время развития эмбриона, который формируется из одной лишь клетки, оплодотворённой яйцеклетки – зиготы, происходит образование различных типов клеток, таких как: нейроны, мышечные клетки, эпителий, сосуды. При этом в ряду последовательных делений клеток происходит активация одних генов, а также ингибирование других при помощи эпигенетических механизмов [26].

Основными объектами эпигентических исследований являются хроматин, гистоны, ДНК, прионы, микроРНК. Для исследования данных объектов используется широкий спектр методов молекулярной биологии: бисульфитная конверсия, ПЦР, секвенирование, иммунопреципитация.

Обзор литературы

Для написания статьи был проведен обзор литературы для сбора существующих знаний об эпигенетике, и методах исследования эпигенетических механизмов. В базы данных, в которых проводился поиск, входили PubMed, Scopus и Google Scholar, Wikipedia. Ключевые слова, используемые для поиска, были эпигенетика, генетика, патогенез, онкология, секвенирование, метилирование и хроматин.

Критерии включения и исключения

Критерии включения для обзора литературы включали рецензируемые статьи, тематические исследования, книжные издания и обзорные статьи, опубликованные на английском и русском языках в течение последних 20 лет. Критерии исключения включали исследования, которые не были рецензированы, и статьи, не имеющие прямого отношения к основным темам этого обзора.

Извлечение данных

Извлечение данных проводилось систематически. Была собрана ключевая информация относительно понимания эпигенетики и ее роли в регуляции развития клетки, патогенеза, клинических проявлений и методах исследований эпигенетических процессов.

Анализ

Извлеченные данные были проанализированы для выявления общих тем и значимых результатов. Были изучены широко используемые научные методы исследования эпигенетических процессов. Обсуждались значимость и возможности каждого метода для изучения эпигенетической регуляции генетического материала.

Этические соображения

Поскольку это исследование включало обзор литературы, не было никаких прямых этических соображений, касающихся людей или животных. Все источники были надлежащим образом процитированы для подтверждения оригинального авторства и сохранения академической честности.

Ограничения

Основным ограничением этого обзора является опора на существующую литературу, которая может вносить предвзятость, основанную на доступности и качестве опубликованных исследований.

Методы исследования эпигенетических механизмов

Метилирование

Метилирование ДНК является ключевым механизмом, регулирующим транскрипцию генов [1]. Есть данные о роли аномального метилирования ДНК в развитии различных патологий: онкологических заболеваний, импринтных расстройств и воспалительных процессов [6]. Нарушение процесса метилирования ДНК может приводить к иммунодефициту. Метилирование ДНК также влияет на структуру хроматина и имеет большое значение для развития и функционирования здорового организма [27].

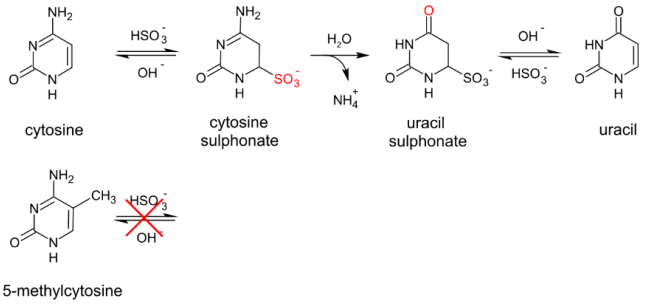


Рис. 1. Реакция бисульфитной конверсии цитозина и 5-метилцитозина.
Цитировано из Филина Ю. В., Габдулхакова А. Г., Арлеевская М. И. Методы анализа метилирования ДНК. Клиническая лабораторная диагностика, № 8, 2012.

Процесс метилирования ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца [25]. Для определения степени метилирования широко используют метод бисульфитной конверсии (рис.1). Под действием бисульфита натрия и высокой температуры в одноцепочечной ДНК происходит деаминация цитозина до урацила, и практически не деаминирует 5-метилцитозин [8]. Результатом бисульфитной реакции становятся цепи ДНК, которые больше не комплементарны. Далее бисульфит обработанную ДНК анализируют с помощью различных методов таких как, метил-специфичная ПЦР (MS-PCR), метил чувствительный анализ методом кривых плавления (MS-HRM), секвенирование (Methyl-Seq) [8].

Метил-специфичная ПЦР (MS-PCR) позволяет определить уровень метилирования с помощью амплификации интересующего участка ДНК с использованием двух пар праймеров – для метилированной и не метилированной бисульфит конвертированной ДНК. В результате если ДНК не метилирована, то после бисульфитной конверсии, цитозин будет заменён на U (урацил) который будет комплементарен A (аденину), и амплификация ПЦР продукта пройдёт только в пробирке с праймерами для не метилированной ДНК. Если ДНК будет метилирована, то ПЦР реакция будет происходить только с праймерами в последовательности, которых G/C не заменён на A/T [18].

Если необходимо определить уровень метилирования всего гена, то для этого используют метил-специфичную ПЦР с методом кривых плавления (MS-HRM). Метод MS-HRM (Methylation-Sensitive High Resolution Melting) основан также на использовании ПЦР, но в отличии от MS-PCR используются праймеры которые охватывают определённый интересующий локус, и независимы от метилирования. После амплификации бисульфит конвертированной ДНК урацил будет заменён на тимин и в синтезированной последовательности вместо цитозина будет присоединён тимин. Далее для определения уровня метилирования используют метод кривых плавления (HRM). Метод кривых плавления основан на анализе разницы температуры плавления между ДНК молекулами. В присутствии интеркалирующего красителя, образец медленно нагревают и считывают сигнал флуоресценции. ДНК молекулы с разным GC составом начнут денатурировать при разной температуре, что будет проявляется в виде флуоресцентных пиков.

Анализируя разницу температуры пиков, можно определить уровень метилирования интересующего участка ДНК (рис. 2, красный пик - 100% метилирования, зелёный пик – 10% метилирования, синий – 1% метилирования, оранжевый – 0% метилирования, розовый – гетерогенно моделированная ДНК.). Методология HRM используется для анализа статуса метилирования ДНК. Изменения в статусе метилирования генов-супрессоров опухолей, которые регулируют апоптоз и репарацию ДНК, являются характеристиками рака, а также влияет на реакцию химио-

терапии. Например, больные раком могут быть более чувствительны к лечению алкилирующими агентами ДНК, если промотор гена репарации ДНК MGMT пациента метилирован [28].

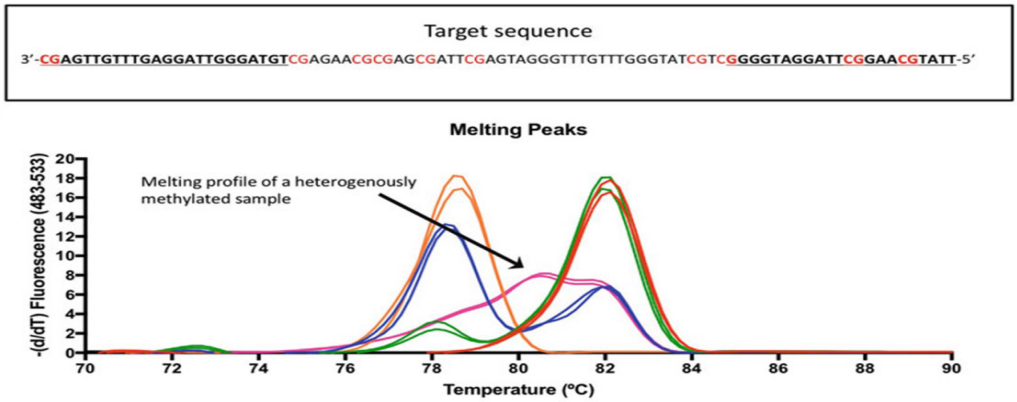


Рис. 2. Анализ целевого участка ДНК с использованием методов MS-HRM.
Цитировано из Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High- Resolution Melting (MS-HRM). DNA Methylation Protocols. 2017.

Для получения информации о метилировании каждого нуклеотида в исследуемой ДНК используют метод секвенирования совместно с бисульфитной конверсией (Methyl-Seq), который позволят прочитать последовательность ДНК не только интересующего локуса или гена, но и всего генома организма. Для секвенирования ДНК последовательности до 1000 нуклеотидов использую метод Сэнгера. В основе метода лежит принцип ферментативного построения комплементарной цепи ДНК по существующей одноцепочечной матрице при происходящем ингибировании её дальнейшего роста в разных местах цепи ДНК. Для этого в реакционную пробирку к стандартным нуклеотидам добавляют дидезоксинуклеотиды с присоединёнными флуорофорами, которые при выстраивании в новую ДНК цепь терминирует последующий синтез данной цепи. Далее полученные ДНК фрагменты с помощью капиллярного секвенатора анализируют по молекулярной массе определяя в какой позиции находится определённый нуклеотид по флуоресцентному сигналу [5]. После проведения секвенирования исследователь сравнивает последовательность референтной ДНК с ДНК образцом, прошедшим бисульфитную конверсию. Последовательность ДНК сравнивается по цвету и высоте пика полученной хроматограммы. В случае если возникает в одном нуклеотиде несколько пиков флуоресценции, по высоте пика можно определить уровень метилирования данного нуклеотида в ДНК [13].

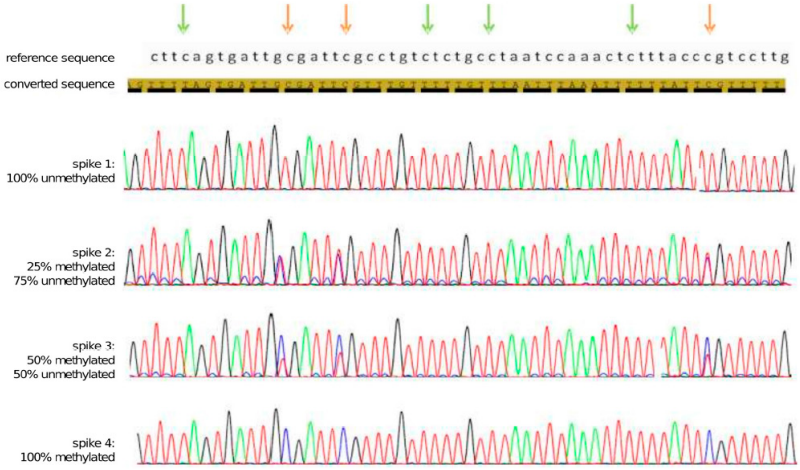


Рис. 3. Бисульфитное секвенирование по Сэнгеру метилированной ДНК.
Цитировано из Chrysanthia A. L., Michael D. H., Petros M., Pavlos A., Marios I., Philippos C. P., Bisulfite Conversion of DNA: Performance Comparison of Different Kits and Methylation Quantitation of Epigenetic Biomarkers that Have the Potential to Be Used in Non-Invasive Prenatal Testing, PLOS ONE.

На рисунке 3 показана диаграмма прочтения последовательности. Оранжевые стрелки указывают на CpG-цитозины, которые полностью преобразуются в спайке 1, частично преобразуются в спайках 2 и 3 и не преобразуются в спайке 4.

Метод Сэнгера долгое время использовался для секвенирования ДНК, но имел ограничения в длине прочтения ДНК молекулы. Технология 2-го

поколения (NGS секвенирование) или массово-параллельное секвенирование произвело революцию в секвенировании ДНК, позволив одновременно секвенировать тысячи и миллионы фрагментов ДНК. Эти методы отличаются от традиционного секвенирования по Сэнгеру своей способностью выполнять параллельное секвенирование. Появилось несколько широко используемых платформ секвенирования второго поколения, одной из которых является метод секвенирования 454 компании Roche, который основан на пиросеквенировании, где последовательность определяется путем обнаружения высвобождения пирофосфата при добавлении нуклеотидов к шаблону ДНК. Другая платформа – секвенирование Ion Torrent, которое обнаруживает высвобождение ионов водорода во время синтеза ДНК для определения последовательности. Перспективная технология, секвенирование SOLiD (секвенирование с помощью лигирования и обнаружения олигонуклеотидов), использует подход на основе лигирования с использованием обратимых терминаторов для определения последовательности ДНК [17]. Наиболее широко распространено NGS секвенирование путём синтеза с использованием нуклеотидов с флуорофорами и снимаемыми терминаторами (модифицированный метод Сэнгера) [24].

NGS 2-го поколения обладает широкими возможностями для изучения метилирования генома и хромосом. Современные приборы позволяют получать за один запуск до 150 Гб данных (150 000 000 000 прочитанных нуклеотидов). Полученные данные анализируют, используя биоинформатические программы для составления карты метилирования исследуемых генов или целого генома.

Анализ модификации гистонов и 3D организации хроматина

ДНК в клетке хранится в комплексе с белками (гистонами). Такие комплексы ДНК с белками образуют структуры, называемые хромосомами, а комплекс гистонов с ДНК, хроматином. Хроматин существует в двух основных состояниях. Эухроматин деконденсирован, содержит активно экспрессирующихся гены, гетерохроматин конденсирован, неактивен и содержит незначительное количество генов, представлен в основном повторяющимися последовательностями. Гистоны подвергаются посттрансляционным модификациям (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование), влияющим на хроматиновую структуру.

Существует большое число посттрансляционных модификаций гистонов, которые формируют хроматин. В 1960-е годы Винсент Олфри идентифицировал ацетилирование и фосфорилирование гистонов из многих эукариот [9]. Ацетилирование представляет собой присоединение химической ацетил-группы (аминокислоты лизин) на свободный участок гистона. Как и метилирование ДНК, ацетилирование лизина представляет собой эпигенетический механизм для изменения экспрессии генов, не влияющих на исходную последовательность генов. Гистоновые модификации принципиально отличаются от метилирования ДНК. Метилирование ДНК представляет собой очень стабильное эпигенетическое вмешательство, которое чаще закрепляется в большинстве случаев. Подавляющее большинство гистоновых модификаций более вариативно. Они влияют на регуляцию экспрессии генов, поддержание структуры хроматина, дифференциацию клеток, канцерогенез, развитие генетических заболеваний, старение, репарацию ДНК, репликацию, трансляцию [9].

Одним из механизмов взаимодействия между цитоплазмой и ядром является фосфорилирование и/или дефосфорилирование транскрипционных факторов. Гистоны были одними из первых белков, фосфорилирование которых было обнаружено. Под контролем фосфорилируемых транскрипционных факторов находятся гены, в том числе гены, регулирующие пролиферацию клеток. При подобных модификациях в молекулах хромосомных белков происходят структурные изменения, которые приводят к функциональным изменениям хроматина [9].

Хроматиновую структуру изучают различными методами, такими как ChIP-seq, ATAC-seq, Hi-C.

Хроматин-иммунопреципитация с секвенированием (ChIP-seq) – выявление участков ДНК, связанных с модифицированными гистонами. Анализ модификации гистонов: включая ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и другие, являются критическими эпигенетическими метками, которые регулируют структуру хроматина и экспрессию генов. Иммунопреципитационное секвенирование хроматина (ChIPseq) позволяет проводить профилирование модификаций гистонов по всему геному с помощью антител на основе вытягивания белка с последующим обогащением ДНК, связанной с белком, и секвенированием. Этот метод находит применение во многих различных областях исследований, таких как идентификация сайта связывания фактора транскрипции (TF), анализ модификации гистонов ДНК и метилирование ДНК. Для изучения модификаций гистонов антитела, нацеленные на модификации гистонов, используются для вытягивания ДНК и секвенирования с использованием техники NGS. Полученные считывания выравниваются с референтным геномом, что позволяет идентифицировать паттерны модификации гистонов в определенных геномных областях. ChIP Seq может дать представление об эпигенетической регуляции экспрессии генов, состояниях хроматина и идентификации энхансеров и других регуляторных элементов [21].

ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin) – изучение открытости хроматина. Картирование доступности хроматина с помощью NGS методов, такие как анализ транспозазы доступного хроматина с использованием секвенирования (ATAC-seq) и ДНКазы-seq, позволяют проводить про-

филирование доступности хроматина по всему геному. Эти методы идентифицируют области генома, которые доступны для ДНК-связывающих белков и факторов транскрипции, предоставляя информацию об элементах регуляции генов, усилителях и промоторах. Объединяя данные о доступности хроматина с другими эпигенетическими модификациями, данными об экспрессии генов и данными о связывании факторов транскрипции, исследователи могут раскрыть функциональные элементы в геноме [22].

Hi-C – картирование взаимодействий между удаленными участками ДНК. Анализ конформации хроматина: Hi-C и 4C-seq, позволяют исследовать трехмерную организацию и взаимодействия хроматина. Эти методы фиксируют дальние взаимодействия хроматина и позволяют строить карты взаимодействия хроматина. Интегрируя данные о трехмерной конформации хроматина с эпигенетическими модификациями, данными об экспрессии генов и функциональными аннотациями, исследователи могут получить представление о пространственной организации генома и понять, как она влияет на регуляцию генов [15].

Исследования не кодирующих РНК

Регулирование экспрессии генов с помощью малых интерферирующих РНК является одним из вариантов эпигенетических механизмов. МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие последовательности одноцепочечной РНК (19–24 нуклеотида), которые, комплементарно связываясь с 3’-нетранслируемым концом матричной РНК (мРНК), и могут препятствовать реализации того или иного гена [2].

МикроРНК играют разные роли в зависимости от их расположения в организме: внеклеточные микроРНК обнаруживаются внутри внеклеточных везикул, таких как экзосомы, макровезикулы и апоптотические тельца, которые могут действовать как межклеточные или межсистемные мессенджеры, и внутриклеточные микроРНК, которые регулируют продукцию белка внутри клетки [2].

В 2005 г. предложен метод ОТ микроРНК с помощью праймера, формирующего так называемую петлю (stem-loop primer) [4,11]. Такой подход позволял в результате реакции ОТ получить ДНК длиной 50–60 оснований; это обеспечивает возможность использовать такую молекулу в качестве матрицы для последующей ПЦР или секвенирования (рис.4, *а*). Позднее предложены еще несколько методов синтеза кДНК, основной особенностью которых являлось неспецифическое удлинение всех присутствующих в образце молекул микроРНК. Последующую реакцию ОТ инициирует праймер, комплементарный добавленному участку, обычно для этого используют поли(А) последовательность, которая добавляется к 3’ РНК с помощью фермента поли(А)полимеразы (рис.4, *б*). Такая реакция неспецифична и теоретически позволяет получить пул разных кДНК, соответствующих набору микроРНК в исследуемом образце. Этот подход позволяет экономно использовать биологический материал для анализа большого числа молекул микроРНК [4].

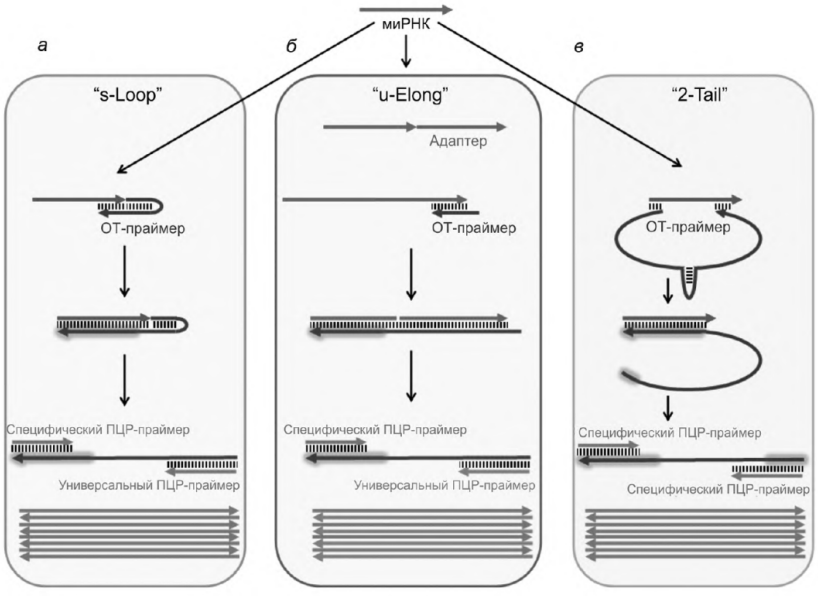


Рис. 4. Схема детекции молекул микроРНК тремя разными подходами проведения ОТ-ПЦР: методы s-Loop, u-Elong и 2-Tail (пояснения в тексте).

Цитировано из Коробкина Е.А., Князева М.С., Киль Ю.В., Титов С.Е., Малек А.В. Сравнительный анализ методов детекции микроРНК с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Клиническая лабораторная диагностика. 2018.

Оригинальный метод удлинения и “ОТ” предложен группой чешских исследователей [10]. Этот метод предполагает использование для ОТ относительно длинного праймера, который формирует пет-

лю в середине молекулы, а два его конца комплементарно связывают концы детектируемой микроРНК, располагаясь навстречу друг другу (рисунок №4, с). Реакция ОТ инициирует один из концов (3’-) праймера, при этом в процессе транскрипции происходит диссоциация второго конца (5’-) и синтез фрагмента кДНК, комплементарного полноразмерной молекуле микроРНК. Таким образом, образуется молекула кДНК достаточной длины и оба конца её имеют участки, комплементарные детектируемой микроРНК; это позволяет использовать два микроРНК-специфичных праймера для ПЦР [4].

miRNA-Seq – идентификация и количественный анализ всех малых РНК, содержащихся в образце методами NGS секвенирвоания. Как и в случае проведения ПЦР, для анализа необходимо провести удлинение молекул микроРНК для посадки олигонуклеотидов. Далее с помощью ПЦР проводиться наработка ДНК библиотеки, которая загружается на проточную ячейку и анализируется с помощью секвенатора. NGS секвенирование РНК позволяет изучать весь профиль РНК клетки, а также определять последовательность РНК молекул и находить новые типы РНК регулирующие процесс синтеза белков в клетках [4].

Изучение микроРНК играет большую роль в понимании развития патогенеза различных заболеваний. Развитие злокачественного новообразования может быть ассоциировано с изменением уровней тех или иных микроРНК в клетке. Dicer1-синдром: наличие мутаций в гене Dicer1 приводит к изменению структуры и функций белка и, как следствие, к нарушению синтеза различных микроРНК. Результатом становятся злокачественные новообразования: плевропульмональная бластома, опухоль клеток Сертоли – Лейдига, нейробластома, рабдомиосаркома и др. МикроРНКmiR-21 имеет относительно высокий уровень в шести видах солидных опухолей (рак молочной железы, легких, простаты, желудка, поджелудочной железы и прямой кишки), а также глиобластоме [3].

Применение регуляторных молекул микроРНК и миРНК для управления экспрессией генов в клетке представляется мощной технологией как для изучения клеточных процессов в норме и патологии, так и для терапии заболеваний, в частности злокачественных новообразований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение эпигенетических механизов имеет большое значение в представлении процессов клеточной дифференцировки, старения и процессов связанных при онкологических заболеваниях. Научные исследования показывают важность метиллирования генов, как один из основых механизмов регуляции в экспрессии генов.

Рассмотренные методы для анализа механизмов эпигенетики обладают различными прикладными целями и возможностями. Комбинируя методы для анализа метилирования ДНК и пространсвенного взиамодействия можно понять какие регуляторные механизмы происходят и как различные участки ДНК взимодействуют в реализации генетической информации клетки. Показано, что большая часть методов (бисульфитная конверсия, ПЦР, секвенирвоание) направлены на изучение процесса метилирования ДНК. Метиллирование ДНК не только регулирует активность генов, но также и вляиет на пространственную структру хроматина.

Таким образом, представленные эпигенетические методы могут помочь в исследованиях по изучение регуляции генов, процессов дифференцировки клеток и поиска процессов связанных с онкологическими и наследственными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аппель Б., Бенеке Б.И., Бененсон Я. Нуклеиновые кислоты. От А до Я // Лаборатория знаний. БИНОМ. Москва. – 2013. – С. 88.
2. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Кацер А.Б., Шадрина К.И., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И., Гейль С.А., Храмова Ю.А. Роль микроРНК в патогенезе бронхолегочных заболеваний // Медицинский совет. –2023. – 17, №4. – С. 28 – 34.
3. Комина А.В., Лаврентьев С.Н., Рукша Т.Г. МикроРНК и малые интерферирующие РНК как инструменты направленной регуляции клеточных процессов для терапии онкологических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – 19, №1. – С. 160 – 171.
4. Коробкина Е.А., Князева М.С., Киль Ю.В., Титов С.Е., Малек А.В. Сравнительный анализ методов детекции микроРНК с помощью метода обратной транскрипции и количественной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – 63, №11. – С. 722 - 728.
5. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Ильинский В.В., Шубина Е.С. NGS: высокопроизводительно секвенирование // Москва. БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2015.
6. Сидоров Л. Н. Химия // – 2000. – №4. – С. 24 – 30.
7. Тихоедов О.Н. Эпигенетические и эугенетические процессы. Успехи современной биологии // – 2015. – Т 135, №6. – С. 542–553.
8. Филина Ю. В., Габдулхакова А. Г., Арлеевская М. И. Методы анализа метилирования ДНК // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – №8.
9. Элис Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика // Москва: Техносфера. – 2010.
10. Androvic P., Valihrach L., Elling J., Sjoback R., Kubista M. Twotailed RT-qPCR: a novel method for highly accurate miRNA quantification // Nucleic acids research. – 2017. – 45, №15. – P. e144.
11. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T. et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RTPCR // Nucleic acids

research. – 2005. – 33, №20. – P. e179.
12. Chen C.Y. DNA polymerases drive DNA sequencing-bysynthesis technologies: both past and present // Front Microbiol. – 2014. – V. 5. – P. 305.
13. Chrysanthia A. L., Michael D. H., Petros M., Pavlos A., Marios I., Philippos C. P., Bisulfite Conversion of DNA: Performance Comparison of Different Kits and Methylation Quantitation of Epigenetic Biomarkers that Have the Potential to Be Used in Non-Invasive Prenatal Testing // PLOS ONE. – 2015. – P. 1 – 9.
14. Erez L., Nynke L., Louise W., Maxim I., Tobias R., Agnes T., Ido A., Bryan R. L., Peter J. S., Michael O. D., Richard S., Bradley B., Bender M. A., Groudine M., Gnirke A., Stamatoyannopoulos J., Leonid A. M., Lander E. S., and Dekker J. Comprehensive mapping of long range interactions reveals folding principles of the human genome // Science. – 2009 October 9. – V. 326, №5950. – P. 289–293.
15. Feng F., Yao Y., Wang X.Q.D., Zhang X., Liu J. Connecting high-resolution 3D chromatin organization with epigenomics // Nature Communications – 2022. – V. 13, №2054. – P. 2.
16. Frommer M., McDonald L. E., Millar D. S., Collis C. M., Watt F., Grigg G. W., Molloy P. L., Paul C. L. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. (англ.) // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.– 1992. – V89, №5. – P. 1827-1831.
17. Heena S., Kandarp J., Upasana M., Ritesh P. T., Shahid B., Sanober W., Gulnaz Z., Alok K.M., Shravani R., Gautam D. Sunil K.M. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements // Biology. – 2023. – V. 12. – P. 3, 9 - 10.
18. Herman J.G., Graff J.R., Myöhänen S. et al. Methyla tion-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands // Proceedings of the National Academy of Sciences. USA. – 1996. – V. 93, №18. – P. 9821–9826.
19. Hussmann D., Hansen L. L. Methylation-Sensitive High-Resolution Melting (MS-HRM). DNA Methylation Protocols // Methods in Molecular Biology. – 2017. – V. 1708. – P. 551–571.
20. Ju J., Kim D.H., Bi L., Meng Q., Bai X., Li Z., et al. Four-color DNA sequencing by synthesis using cleavable fluorescent nucleotide reversible terminators // Proceedings of the National Academy of Sciences. USA. – 2006. – P. 103.
21. Liu E.T., Pott, S., Huss M. Q&A: ChIP-seq technologies and the study of gene regulation // BMC Biology. – 2010. – V. 8. – P. 56.
22. Mansisidor A.R., Risca V.I. Chromatin accessibility: Methods, mechanisms, and biological insights // Nucleus. – 2022. – V. 13. – P. 238–278.
23. Miranda K.C., Huynh T., Tay Y., Ang Y.S., Tam W.L., Thomson A.M., Lim B., Rigoutsos I. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes // Cell. – 2006. – V. 126, №6. – P. 1203 – 1217.
24. Pervez M.T., Hasnain, M.J.U., Abbas, S.H., Moustafa, M.F., Aslam, N., Shah, S.S.M. A Comprehensive Review of Performance of Next-Generation Sequencing Platforms // BioMed Research International. – 2022. – P. 6.
25. Rahul M. Kohli & Yi Zhang. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation // Nature. – 2013. – V. 502, №7472. – P. 472–479.
26. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development // Nature. – 2007. – V. 447, №7143. – P. 425 - 432.
27. Taylor P. D., Poston L. Development programming of obesity in mammals // Experemental Physiology. – 2006. – V. 92. – P. 287–298.
28. Tomasz K.W., Alexander D., Methylation-sensitive high-resolution melting (MS-HRM): a new approach for sensitive and high-throughput assessment of methylation // Nucleic Acids Research, – 2007, – V. 35, №6. – P. e41.

УДК:575.174:575.113.1

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МОДИФИКАЦИЙ (ОБЗОР)

Муратходжаева С.А., Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Григорьянц К.Э., Хакимова Г.Б.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Epigenetik modifikatsiyalar DNK va giston oqsillarining qaytariladigan kovalent o’zgarishlari bo’lib, nukleotid ketma-ketligini o’zgartirmasdan genlarning ifodalanishini tartibga soladi. Ushbu sharhda epigenetik tartibga solishning to’rtta asosiy mexanizmi ko’rib chiqiladi: DNK metillanishi, gistonlarning translatsiyadan keyingi modifikatsiyalari, xromatin qayta modellanishi va kodlanmaydigan RNK modifikatsiyalari. Ushbu mexanizmlarni tushunish yosh bilan bog’liq va ko’p omilli kasalliklarni davolashning yangi terapevtik yondashuvlarini ishlab chiqish uchun fundamental ahamiyatga ega. Epigenetik tahrirlash eksperimental biologiya va klinik amaliyotda kuchli vositaga aylanib, genlarning ifodalanishini aniq tartibga solishni ta’minlaydi.

Kalit so’zlar: *epigenetika, genlarning ifodalanishi, epigenom, DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari, kodlanmaydigan RNK.*

SUMMARY

Epigenetic modifications represent reversible covalent changes in DNA and histone proteins that regulate gene expression without altering the nucleotide sequence. This review examines four main mechanisms of epigenetic regulation: DNA methylation, post-translational histone modifications, chromatin remodeling, and non-coding RNA modifications. Understanding these mechanisms is fundamental for developing new therapeutic approaches to treat age-related and multifactorial diseases. Epigenetic editing is becoming a powerful tool in experimental biology and clinical practice, providing precise regulation of gene expression.

Keywords: *epigenetics, gene expression, epigenome, DNA methylation, histone modifications, non-coding RNA.*

ВВЕДЕНИЕ

С момента введения термина «эпигенетика» в 1942 году Конрадом Уоддингтоном прошло достаточно времени для понимания смысла и значения влияния эпигенетических модификаций на экспрессию генов, «которые наследуются митотически и /или мейотически и не влекут за собой изменения последовательности ДНК» [8].

Эпигенетическое программирование играет решающую роль в регуляции генов плюрипотентности, которые инактивируются во время клеточной дифференциации [1]. Эпигенетическое перепрограммирование, критически важное в период гаметогенеза и эмбриогенеза, также лежит в основе патогенеза многих возрастных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, сахарный диабет, остеоартрит, многих метаболических нарушений и огромном числе биологических процессов.

В 1969 году Малер и Гриффит выдвинули предположение о том, что эпигенетические изменения могут модулировать экспрессию генов [10]. Активное изучение метилирования ДНК, как одного из ключевых эпигенетических механизмов, определяющего активность генов началось в 1980-х годах, а далее, в 90-х годах прошлого века начали изучение влияния эпигенетики на развитие различных заболеваний, введя термин «эпигеномика» для обозначения изучения всего набора эпигенетических изменений в клетке. Продолжением стало активное исследование роли эпигенетики в различных биологических процессах, включая старение, нейробиологию и иммунологию.

Существенный вклад в понимание работы эпигенетических механизмов внесли методы тотального секвенирования геномов, позволившие проводить картирование белков. Известно, что около 90 % всех однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека найдено за пределами белок-кодирующих областей. В 2003 г была запущена программа ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements), задачей которой являлся поиск и составление исчерпывающего каталога всех функциональных элементов генома человека, контролирующих экспрессию генов (не только генов, но и регуляторных элементов, таких как энхансеры, промоторы и инсуляторы, а также белков, которые с ними связываются). Первые результаты, опубликованные в 2012 г показали, что регуляция экспрессии генов может осуществляться на разных уровнях, а также предоставили новое понимание «концепции» гена, как некоторого участка ДНК, содержащего последовательную информацию, используемую для синтеза белков или других продуктов, выполняющих биологическую функцию, которое сильно пошатнулось [12]. Классическая генетика утверждает, что генотип консервативен, а фенотип организма предопределен уникальным набором генов, что и составляет устойчивость вида [4]. В свою

очередь, эпигенетика объясняет такие биологические явления, как разнообразие видов, множество фенотипов и пластичность развития на основе одного и того же генотипа. Эпигенетическим перепрограммированием объясняется уникальность тканей и органов, влияние внешней среды, скорость метаболических процессов, приводящих к старению при строго детерминированной генетической информации [3].

На сегодняшний день знания механизмов эпигеномики и эпигенетического редактирование становятся мощным инструментом в экспериментах in vitro и in vivo в регуляции экспрессии генов, обеспечивая почти полный сайленсинг гена [14]. Чтобы разобраться в каких случаях эпигенетические теги могут стать потенциальной терапевтической мишенью, необходимо ясное понимание механизмов регуляции транскрипции и экспрессии генов.

Эпигенетические механизмы

Эпигенетические модификации представляют собой обратимые ковалентные химические изменения клеточной ДНК и гистоновых белков, влияющие на экспрессию генов без изменения нуклеотидной последовательности. Современные методы редактирования генома, такие как система CRISPR/dCas9, демонстрируют высокую эффективность в метилировании обширных областей за пределами первоначального целевого CpG-сайта [10,11].

На молекулярном уровне эпигенетика включает сложный и динамически обратимый комплекс структурных модификаций нуклеиновых кислот и гистоновых белков, составляющих нуклеосому [9], которая обеспечивают упаковку ДНК в эукариотических клетках и называется хроматином. ДНК почти никогда не существует свободно от гистонов, и именно они обеспечивают ее компактизацию, а также регулируют доступность генетической информации во время процессов транскрипции, репликации и репарации. На долю гистонов приходится основная часть белков хромосом и именно они формируют структуру хроматина.

Классические механизмы эпигенетической регуляции включают четыре основных типа модификаций [4, 15] (рис. 1):

- метилирование ДНК
- посттрансляционные модификации гистонов
- ремоделирование хроматина
- модификации некодирующих РНК (нкРНК)

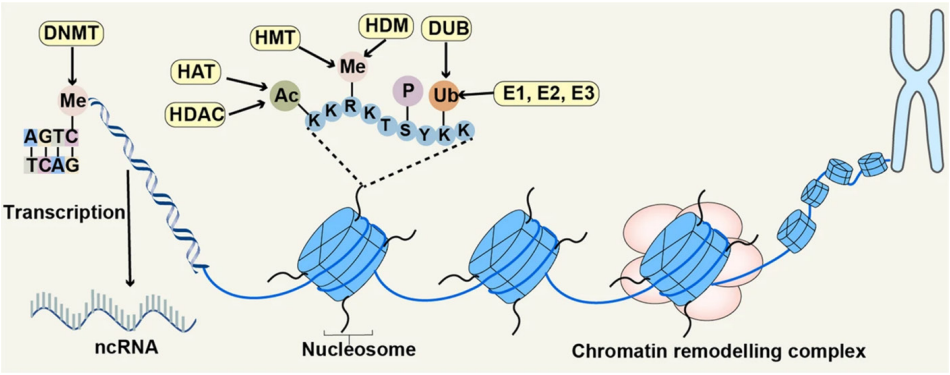


Рис. 1. Схема четырех различных эпигенетических регуляторных механизмов: метилирование ДНК, модификация гистонов, ремоделирование хроматина и некодируемые РНК.

Метилирование ДНК

Метилирование ДНК представляет собой универсальную химическую модификацию, при которой метильные группы (Me) присоединяются к цитозиновым остаткам в динуклеотидах CpG. Такие CpG-динуклеотиды часто образуют кластеры, называемые CpG-островками, которые преимущественно локализованы в регуляторных участках генов (рис. 2).

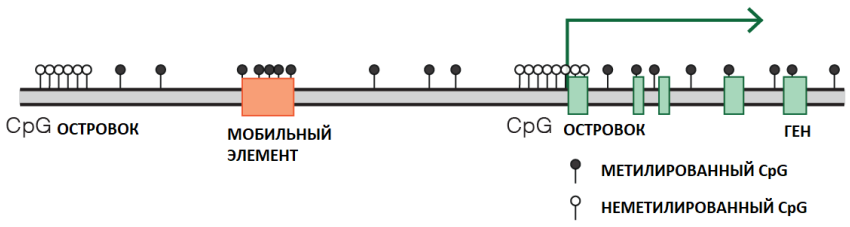
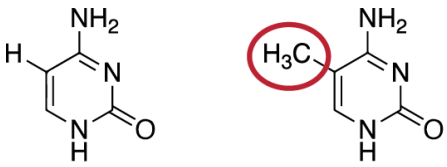


Рис. 2. Схема расположения CpG -островков в регуляторной зоне гена.

Метилирование цитозинов является наиболее распространенной эпигенетической меткой (рис. 3). Как правило, гиперметилирование промоторных областей приводит к снижению экспрессии соответствующих генов, тогда как гипометилирование способствует активации транскрипции. Наряду с белковыми регуляторами, они определяют, какие гены в конкретной ткани должны «работать», а какие «молчать».



ЦИТОЗИН МЕТИЛИРОВАННЫЙ ЦИТОЗИН

Рис. 3. Химическая формула метилирования цитозина.

Совместно с белковыми регуляторами метилирование ДНК определяет тканеспецифичные паттерны генной экспрессии. У млекопитающих, включая человека, наследование паттернов метилирования при митозе обеспечивается активностью поддерживающей ДНК-метилтрансферазы DNMT1. Различные ферменты метилирования проявляют специфичность к определенным участкам в зависимости от типа клеток и стадии развития, осуществляя моно-, ди- или триметилирование целевых остатков [1].

Посттрансляционные модификации гистонов

Модификации гистонов, высококонсервативных белков, ответственных за упаковку и структурную организацию ДНК, представляют вторую по распространенности категорию эпигенетических меток.

Нуклеосома включает в себя 8 протеинов по 2 каждого из четырех типов (H2A, H2B, H3, H4) (рис. 4).

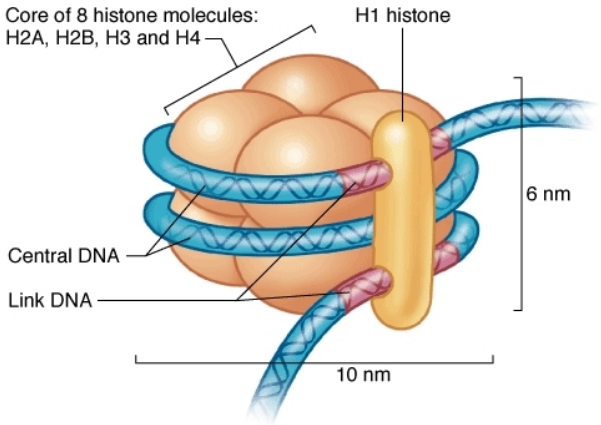


Рис. 4. Схема нуклеосомы и линкерной ДНК.

Гистоны с высоким содержанием положительно заряженных аминокислотных остатков – лизина и аргинина (до 30 % аминокислот молекулы) [10]. Различные типы гистонов имеют различную концентрацию аминокислот: богатый лизином H1 или H5, умеренно богатые лизином H2A и H2B и богатые аргинином H3 и H4. Положительно заряженные остатки в молекулах гистонов локализованы преимущественно в N- и C-концевых участках, которые обычно располагаются над поверхностью хроматиновых фибрилл. Разнообразный набор модификаций N- и C-концевых доменов гистонов на поверхности нуклеосом составляет часть так называемого гистонового кода. «Гистоновый код» является важным эпигенетическим механизмом, который контролирует включение и выключение генов и передачу программы этого контроля от клетки к клетке в процессе их митотического деления [5].

Гистоновые белки подвергаются множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование (Ac), метилирование (Me), фосфорилирование (P) и убиквитинирование (Ub) (рис. 5.).

Различные аминокислотные остатки гистонов подвергаются специфичным модификациям:

- Лизин: метилирование, ацетилирование, убиквитинирование, сумоилирование, рибозилирование
- Аргинин: метилирование
- Серин, треонин, цистеин: фосфорилирование

Комплексы ремоделирования хроматина изменяют степень упаковки хроматина путем перемещения, скольжения, разборки или реструктуризации нуклеосом, что определяет доступность ДНК для транскрипционного аппарата.

Ремоделирование хроматина

Ремоделирование хроматина представляет собой АТФ-зависимый процесс изменения положения нуклеосом и модификации структуры хроматина. Этот механизм обеспечивает динамическую регуляцию доступности ДНК для различных ядерных процессов, включая транскрипцию, репликацию и репарацию и включает в себя активное взаимодействие между факторами транскрипции и хроматином. Структура хроматина модифицируется вследствие нарушения взаимодействия между нуклеосомами, а также в результате привлечения различных белковых факторов к распутанным нуклеосомам. Интересен факт, что процессы обучения и памяти связаны с ремоделированием хроматина [13].

Комплексы ремоделирования хроматина классифицируются на несколько семейств (SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80), каждое из которых обладает уникальными функциональными характеристиками и мишенями [6].

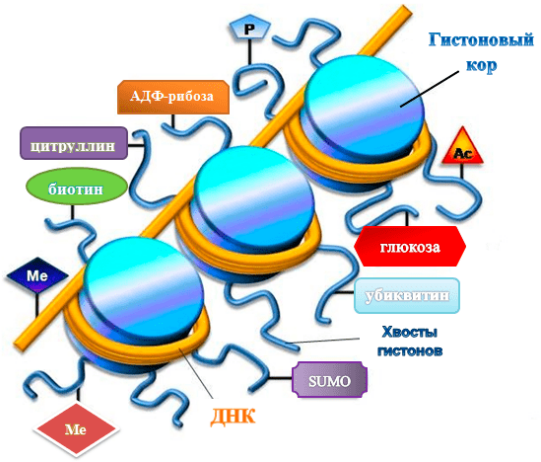


Рис. 5. Гистоновые белки и их «хвосты» подвергаются множественным посттрансляционным модификациям, включая ацетилирование (Ac), метилирование (Me), фосфорилирование (P) и убиквитинирование (Ub) (https://hepd.pnpi.nrcki.ru/ioc/ioc/line%203-4-2013/n4.htm).

Модификации некодирующих РНК

Модификации некодирующих РНК представляют сложный и динамичный процесс, играющий ключевую роль в регуляции генной экспрессии и других клеточных процессов. Некодирующие РНК участвуют в различных физиологических и патологических процессах, взаимодействуя с разнообразными молекулярными мишенями.

Модификации нкРНК включают широкий спектр химических изменений: метилирование, псевдоуридилирование, аденилирование и другие модификации нуклеотидных оснований или сахаро-фосфатного остова. Эти модификации могут локализоваться в различных участках РНК-молекулы, включая 5'-концевую кэп-структуру, 3'-концевой поли(А)-хвост и внутренние области [2].

Модификации нкРНК влияют на несколько ключевых параметров:

Стабильность РНК: Определенные модификации могут повышать или снижать стабильность РНК, защищая ее от деградации или, наоборот, повышая чувствительность к нуклеазам.

Структуру РНК: Модификации изменяют трехмерную конформацию РНК, влияя на ее взаимодействие с белками и другими молекулами.

Функциональную активность: Модификации могут изменять способность РНК к молекулярным взаимодействиям, например, с белками процессинга РНК или регуляторами транскрипции.

Основные классы модифицируемых нкРНК включают:

- Транспортные РНК (тРНК) подвергаются многочисленным модификациям, необходимым для правильного функционирования в процессе трансляции
- Рибосомальные РНК (рРНК) влияют на структуру рибосомы и ее способность к белковому синтезу
- МикроРНК (миРНК) являются важными регуляторами генной экспрессии
- Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют разнообразный класс нкРНК, участвующих в регуляции генной экспрессии и организации хроматина

Нарушения в модификациях нкРНК ассоциированы с различными патологическими состояниями, включая онкологические и неврологические заболевания.

Представленные выше концепции «четырёх эпигенетических механизмов» закрепились в начале 2000-х, когда происходила попытка систематизировать накопившиеся данные, но сегодня уже не отражает молекулярной точности. Целесообразнее говорить о двух базовых типах химических изменений – метилировании и ацетилировании – как о первичных, функционально значимых процессах эпигенетической регуляции. Остальные механизмы представляют собой вспомогательные или посреднические процессы, обеспечивающие их точность, стабильность и передачу.»

Таким образом, два базовых механизма - метилирование (чаще всего – ДНК) и ацетилирование (чаще всего – гистонов) можно рассматривать как два фундаментальных класса химических модификаций, задающих транскрипционную активность.

Метилирование:

- ДНК-метилирование по CpG – классическая репрессивная метка.
- Метилирование гистонов (например, H3K9me3, H3K27me3) – также связано с ре-

прессией, но механизмы специфичны.

Ацетилирование:

- В основном гистонов (например, H3K27ac), связано с открытым, активным хроматином.

Из этих химических модификаций следуют все остальные уровни регуляции, включая:

- изменение архитектуры хроматина,
- привлечение транскрипционных комплексов,
- участие РНК.

Эпигенетические методы исследований

Для точного и систематического изучения эпигенетических регуляций разработан обширный арсенал методологических подходов [5]. Современные эпигенетические методы исследования включают:

- Анализ модификаций гистонов (ChIP-seq, CUT&RUN, CUT&Tag)
- Анализ метилирования ДНК (бисульфитное секвенирование, метилом-анализ)
- Анализ доступности хроматина (ATAC-seq, FAIRE-seq, DNase-seq)
- Прямое выявление эпигенетических меток (масс-спектрометрия, иммунологические методы) [12]
- Теоретические модели и биоинформатический анализ

Детальный обзор современных методологических подходов в эпигенетических исследованиях планируется к обсуждению в последующих публикациях данной серии.

Клиническое значение и перспективы

Эпигенетические модификации представляют особый интерес как потенциальные терапевтические мишени благодаря их обратимому характеру. В отличие от генетических мутаций, эпигенетические изменения могут быть скорректированы с помощью специфических ингибиторов или активаторов эпигенетических ферментов.

Современные подходы к эпигенетической терапии включают:

- Ингибиторы ДНК-метилтрансфераз
- Ингибиторы гистондеацетилаз
- Ингибиторы гистонметилтрансфераз
- Системы направленного эпигенетического редактирования

Особое значение имеют эпимутации, которые, подобно классическим факторам риска, могут повышать вероятность развития аутоиммунных заболеваний и хронического воспаления через модуляцию путей иммунного ответа [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетика продолжает оставаться одной из наиболее динамично развивающихся областей молекулярной биологии, а ее роль в понимании фундаментальных процессов жизнедеятельности и патогенеза заболеваний продолжает возрастать.

Ключевые нерешенные вопросы включают установление причинно-следственных связей между эпигенетическими перестройками и развитием возрастных заболеваний. Решение этой фундаментальной проблемы открыло бы безграничные перспективы в терапии многофакторных заболеваний, значительно расширив терапевтическое «окно возможностей».

Будущие направления исследований должны сфокусироваться на:

- Разработке высокоспецифичных эпигенетических редакторов
- Изучении тканеспецифичных эпигенетических паттернов
- Создании персонализированных эпигенетических терапий
- Исследовании роли эпигенетики в процессах старения и долголетия

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ATAC-seq - Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing

ChIP-seq - Chromatin Immunoprecipitation sequencing

CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CUT&RUN - Cleavage Under Targets and Release Using Nuclease

DNase-seq - DNase I hypersensitive sites sequencing

DNMT1 - ДНК-метилтрансфераза 1

ENCODE - Encyclopedia Of DNA Elements

FAIRE-seq - Formaldehyde-Assisted Identification of Regulatory Elements sequencing

PCSK9 - Пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9

днРНК - длинные некодирующие РНК

миРНК - микроРНК

нкРНК - некодирующие РНК

рРНК - рибосомальные РНК

тРНК - транспортные РНК

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Л. Карпов Гистоны // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал – URL: https://bigenc.ru/c/gistony-0f5878/?v=5635864. – Дата публикации: 01.12.2022
2. Н. Н. Назипова, Разнообразие некодирующих РНК в геномах эукариот, Матем. биология и биоинформ., 2021, том 16, выпуск 2, 256–298 https://www.mathnet.ru/mbb467
3. Сиротко И.И., Волобуев А.Н., Романчук П.И. Генетика и эпигенетика болезни альцгеймера: новые когнитивные технологии и нейрокоммуникации // Бюллетень науки и практики. 2021. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/genetika-i-epigenetika-bolezni-altsgeymera-novye-kognitivnye-tehnologii-i-neyrokommunikatsii
4. Щуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н. с соавт. Эпигенетика и способы ее реализации // Сибирский научный медицинский журнал. 2017. №4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-i-sposoby-ee-realizatsii.

5. Brian D. Strahl, C. David Allis. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*. 403, 41-45;
6. Cui, Guofei, et al. 'Chromatin Dynamics: Chromatin Remodeler, Epigenetic Modification and Diseases'. Epigenetics - Regulation and New Perspectives, IntechOpen, 8 Nov. 2023. Crossref, doi:10.5772/intechopen.108385.
7. Dai W, Qiao X, Fang Y, et al. Epigenetics-targeted drugs: current paradigms and future challenges. Sig Transduct Target Ther. 2024;9:332. doi: 10.1038/s41392-024-02039-0
8. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. Semin Reprod Med. 2009 Sep;27(5):351-7. doi: 10.1055/s-0029-1237423.
9. Ganesan A, Arimondo PB, Rots MG, et al. The timeline of epigenetic drug discovery: from reality to dreams. Clin Epigenetics. 2019;11(1):174. doi: 10.1186/s13148-019-0776-0.
10. Griffith J.S., Mahler H.R. DNA ticketing theory of memory. Nature. 1969 Aug 9;223(5206):580–582. [PMID: 5799529
11. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. Circulation. 2011;123(19):2145-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839.
12. https://biomolecula.ru/articles/molekuly-i-epigenom
13. Kim, S., Kaang, BK. Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory. *Exp Mol Med* **49**, e281 (2017). https://doi.org/10.1038/emm.2016.140
14. Li Y. Modern epigenetics methods in biological research. Methods. 2021;187:104-113. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.022.
15. Ospelt C. A brief history of epigenetics. Immunology Letters. 2022;249:1-4. doi: 10.1016/j.imlet.2022.08.001
16. Stepper P, Kungulovski G, Jurkowska RZ, et al. Efficient targeted DNA methylation with chimeric dCas9–Dnmt3a–Dnmt3L methyltransferase. Nucleic Acids Research. 2017;45:1703–13.
17. The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. Nature. 2012;489:57–74. doi: 10.1038/nature11247
18. Topart C, Werner E, Arimondo PB. Wandering along the epigenetic timeline. Clin Epigenet. 2020;12:97. doi: 10.1186/s13148-020-00893-7
19. Tremblay F, Xiong Q, Shah SS, et al. A potent epigenetic editor targeting human PCSK9 for durable reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. Nat Med. 2025;31:1329–1338. doi: 10.1038/s41591-025-03508-x
20. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. Sig Transduct Target Ther. 2023;8:98. doi: 10.1038/s41392-023-01333-7

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

УДК: 616-006.04-085:577.1

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Муратходжаева С.А., Рамзиддинов Ж.Ж., Жангаваров А.Ж.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Autoimmun kasalliklar surunkali kechuvchi, ijtimoiy va tibbiy jihatdan sezilarli yuklamaga ega bo‘lgan turli xil patologiyalarning guruhidir. Zamonaviy davolash usullari doim ham barqaror remissiyani ta’minlay olmaydi va tizimli salbiy ta’sirlar xavfini keltirib chiqaradi. Mezenximal o‘zak hujayralar (MSCs) kuchli immunomodulyator va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo‘lib, bu ularni autoimmune holatlarni davolashda istiqbolli qiladi. So‘nggi yillarda MSClarning xavfsizligi va samaradorligini baholovchi klinik sinovlar soni ortib bormoqda. To‘plangan klinik ma’lumotlarni umumlashtirish va tanqidiy tahlil qilish MSClarning davolash salohiyatini baholash va kelajakdagi tadqiqotlar yo‘nalishlarini belgilash uchun zarurdir.

Kalit so‘zlar: *mezenximal o‘zak hujayralar, autoimmun kasalliklar, hujayraviy terapiya, immunomodulyatsiya, tizimli qizilyuguruk, revmatoidli artrit, qandli diabet.*

SUMMARY

Autoimmune diseases constitute a heterogeneous group of pathologies characterized by a chronic progressive course and significant social and medical burden. Current therapies do not always ensure stable remission and are associated with the risk of systemic side effects. Mesenchymal stem cells (MSCs) possess pronounced immunomodulatory and anti-inflammatory properties, making them promising for the treatment of autoimmune conditions. In recent years, an increasing number of clinical trials have been conducted to assess the safety and efficacy of MSCs. Summarization and critical analysis of the accumulated clinical data are necessary to evaluate the therapeutic potential of MSCs and determine directions for further research.

Keywords: *mesenchymal stem cells, autoimmune diseases, cell therapy, immunomodulation, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus.*

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) развиваются вследствие нарушения механизмов иммунологической толерантности, что приводит к ошибочной атаке иммунной системы на собственные ткани организма. Данный сбой проявляется гиперактивацией иммунных клеток, продукцией аутоантител и высвобождением множества провоспалительных факторов [5]. АИЗ подразделяются на органоспецифические (например, рассеянный склероз, РС) и системные (например, ревматоидный артрит, РА, и системная красная волчанка, СКВ). Этиология АИЗ многофакторна и сложна, включая потенциальное влияние факторов окружающей среды, генетической предрасположенности и инфекций [53]. Ключевой патогенетической основой является дисбаланс между защитными реакциями хозяина и воспалительным ответом, обусловленный нарушением функций системы комплемента, дисрегуляцией цитокинов и избыточной активацией иммунокомпетентных клеток [57].

Генетическая предрасположенность играет существенную роль в развитии АИЗ. Носительство определенных вариантов генов, особенно в локусах главного комплекса гистосовместимости (МНС), ассоциировано с повышенным риском возникновения данных патологий [23]. Аномальная экспрессия любого класса молекул МНС может способствовать развитию АИЗ. Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA), кодируемые генами МНС, демонстрируют выраженную корреляцию с риском АИЗ. Различия в аминокислотных последовательностях различных субтипов HLA, ответственных за презентацию антигена, определяют индивидуальные различия в способности представлять экзогенные и эндогенные пептиды, что, в свою очередь, влияет на восприимчивость к конкретным АИЗ [8].

Современная стандартная терапия первой линии для пациентов с АИЗ включает глюкокортикоиды или традиционные базисные противоревматические препараты. Несмотря на эффективность у большинства

пациентов, длительное применение этих средств сопряжено с развитием нежелательных явлений. Кроме того, отмечается вариабельная чувствительность пораженных органов к различным иммуносупрессивным агентам. Биологические препараты, демонстрируя высокую эффективность, характеризуются риском аллергических реакций и тяжелых инфекций, а также высокой стоимостью, что ограничивает их применение. В связи с этими ограничениями существует насущная потребность в разработке новых терапевтических стратегий. Клеточная терапия с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК) представляет собой перспективное направление в лечении различных АИЗ.

Термин «МСК» обычно обозначает мезенхимальные стволовые/стромальные клетки. Согласно критериям Международного общества клеточной терапии (ISCT), МСК определяются как адгезивные популяции клеток, обладающие способностью к самообновлению и мультипотентной дифференцировке в различные типы зрелых клеток. Мезенхимальные стромальные клетки, культивируемые in vitro, часто применяются в исследованиях и клинике для поддержки регенерации тканей, хотя могут не обладать всеми свойствами истинных стволовых клеток [46]. Учитывая охват настоящего обзора механизмами действия как in vitro, так и in vivo, а также аспектами клеточной терапии, детализация этих определений опускается.

Источниками МСК служат костный мозг, жировая ткань, пуповина и другие ткани. МСК различного происхождения могут различаться по иммунофенотипу, пролиферативному потенциалу, способности к дифференцировке и профилю экспрессии генов. Тем не менее, они обладают общими фундаментальными свойствами: высокой способностью к самообновлению, мультипотентностью, выраженным репаративным потенциалом, способностью подавлять митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов in vitro, ускользать от иммунного надзора in vivo и участвовать в иммунорегуляции [4,34]. МСК ингибируют дифференцировку и пролиферацию эффекторных Т-клеток, В-клеток, натуральных киллеров (NK) и дендритных клеток (ДК) [24], а также модулируют иммунный ответ при хроническом воспалении путем регуляции рекрутирования и функций клеток как врожденного, так и адаптивного иммунитета [30,51]. Эти свойства потенциально снижают риск и тяжесть реакции отторжения трансплантата [23,41,53]. Основными механизмами терапевтического действия МСК при АИЗ, согласно современным данным, являются паракринная секреция и непосредственное межклеточное взаимодействие [8,12]

Современные исследования указывают на значимую роль дисрегуляции микро-РНК (миРНК) в патогенезе АИЗ [21]. Терапевтические эффекты МСК могут опосредоваться секрецией миРНК во внеклеточное пространство в составе липидных или липопротеиновых комплексов, таких как экстрацеллюлярные везикулы (ЭВ) и экзосомы. Взаимодействуя с клетками-мишенями, ЭВ и экзосомы способны модулировать их функции [25]. Биологическое воздействие экзосом на реципиентные клетки во многом определяется профилем содержащихся в них миРНК. В экзосомах, секретируемых МСК, идентифицированы специфические миРНК, обладающие выраженными иммуномодуляторными свойствами [35]. Однако молекулярные механизмы, посредством которых МСК регулируют циркулирующие миРНК, остаются недостаточно изученными. В совокупности перечисленные характеристики определяют значительный терапевтический потенциал МСК при АИЗ.

СКВ и РА относятся к числу наиболее изученных системных АИЗ, что подтверждается значительным объемом публикаций (более 8000 статей по СКВ и свыше 27 000 по РА в PubMed за 2020-2023 гг.). Типичными органоспецифическими АИЗ являются сахарный диабет 1 типа (СД1) и РС, также являющиеся предметом интенсивных исследований.

Клинические исследования МСК при системной красной волчанке (СКВ)

Системная красная волчанка представляет собой хроническое аутоиммунное расстройство, при котором нарушение регуляции иммунной системы приводит к поражению множества органов. Мезенхимальные стромальные клетки изучаются как терапевтический подход, обладающий способностью восстанавливать иммунную толерантность и уменьшать воспалительные процессы. Данные доклинических исследований указывают на то, что МСК опосредуют иммуномодуляторные эффекты, включая регуляцию ответов В- и Т-клеток, снижение уровня аутоантител и индукцию регуляторных иммунных клеток [22].

Перспективные результаты доклинических исследований на мышиных моделях СКВ послужили основанием для применения аллогенной трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга (КМ-МСК) у четырех пациентов с СКВ, рефрактерной к терапии циклофосфамидом (ЦТФ) и глюкокортикоидами. У всех пациентов была достигнута стабильная ремиссия заболевания продолжительностью 12–18 месяцев с удовлетворительным контролем активности болезни, а также отмечено снижение альбуминурии и уровня сывороточных аутоантител. Эти данные стали первым свидетельством безопасности и эффективности аллогенной трансплантации КМ-МСК для лечения рефрактерной СКВ [42].

За последние пять лет было опубликовано ограниченное число клинических исследований по трансплантации стволовых клеток при СКВ. Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (2022 г.) применения МСК при аутоиммунных заболеваниях включил многоцентровое клиническое исследование

с участием 40 пациентов с СКВ из четырех центров. Пациенты получали две внутривенные инфузии аллогенных МСК пупочного канатика (чМСК-ПК) с интервалом в 1 неделю [55]. По данным 12-месячного наблюдения, было зарегистрировано шесть не связанных с трансплантацией нежелательных явлений. Общая выживаемость после трансплантации составила 92,5%, а клинический ответ достигнут у 60% пациентов; серьезных нежелательных реакций не отмечено [48].

Долгосрочное наблюдение (до 6 лет) за девятью пациентами с рефрактерной СКВ, получившими две инфузии аллогенных чМСК-ПК, не выявило серьезных нежелательных явлений. Исключением стал один случай преходящего головокружения и ощущения жара через 5 минут после инфузии, быстро купировавшегося самостоятельно. Через 6 лет периферические показатели (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты) и функция печени оставались в пределах нормы. Онкомаркеры (АФП, РЭА, CA125, CA199) не были повышены. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности аллогенных чМСК-ПК у пациентов с СКВ [47].

Таким образом, МСК модулируют иммунную систему организма, снижая аутоиммунный ответ у пациентов с СКВ и способствуя восстановлению иммунной толерантности. Это минимизирует аутоагрессию и уменьшает повреждение органов и тканей. Однако для оценки потенциальных рисков, связанных с иммуносупрессивными свойствами МСК (развитие инфекций или опухолевых процессов), необходимы дальнейшие исследования.

Клинические исследования МСК при ревматоидном артрите (РА)

Ревматоидный артрит, хроническое аутоиммунное расстройство, проявляется воспалительным поражением и деградацией синовиальных суставов. Потенциал мезенхимальных стромальных клеток в лечении РА связан с их способностью модулировать иммунные реакции и способствовать регенерации тканей. Исследования указывают на то, что МСК опосредуют иммуносупрессивные эффекты, включая ингибирование пролиферации Т- и В-клеток, снижение синтеза провоспалительных цитокинов и индукцию популяции регуляторных Т-клеток [7].

Иммунорегуляторные свойства чМСК-ПК при РА были детально исследованы в доклинических моделях in vitro и in vivo. Данные клинического исследования, оценивающего эффект единичной инфузии чМСК-ПК у пациентов с РА, продемонстрировали увеличение количества клеток у лиц с умеренной активностью заболевания при отсутствии дозолимитирующих нежелательных явлений. В процессе и после лечения не зафиксировано инфузионных реакций, серьезных нежелательных реакций или значимых отклонений в биохимических и гематологических показателях сыворотки крови, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсичности в течение 4 недель после введения [14,15,36].

Иранское клиническое исследование с участием 9 пациенток, получивших однократную инфузию аутологичных КМ-МСК, выявило значительное улучшение клинической симптоматики при рефрактерном РА. Осложнений или нежелательных явлений во время и после инфузии МСК не наблюдалось [9]. В последующем исследовании 13 пациентам с рефрактерным РА внутривенно вводили аутологичные КМ-МСК с последующим 12-месячным мониторингом иммунологического профиля. Полученные данные показали, что КМ-МСК существенно модулируют иммунную систему, в частности повышая сывороточный уровень ключевых цитокинов Treg-клеток – IL-10 и TGF-β [10].

В рамках открытого нерандомизированного исследования I/II фазы 15 пациентам с РА была проведена однократная внутривенная инфузия аутологичных адипозных МСК (МСК-ЖТ). Наблюдение осуществлялось на 4, 12, 26 и 52 неделе. Эффективность терапии оценивалась на основе критериев Американского колледжа ревматологии (ACR66/68), включая показатели количества припухших и болезненных суставов (S/TJC), а также по уровню – TNF-α, IL-6, С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). К концу 52-недельного наблюдения было зафиксировано клинически значимое снижение количества припухших и болезненных суставов, умеренное снижение уровня СРБ, тогда как показатели IL-6, TNF-α и СОЭ остались без существенных изменений. Отсутствие зарегистрированных серьёзных побочных эффектов или рисков для безопасности указывает на то, что однократная инфузия аутологичных МСК-ЖТ является безопасной и может способствовать улучшению суставных симптомов у пациентов с ревматоидным артритом [45].

Таким образом, МСК обладают потенциалом для уменьшения симптомов РА посредством подавления функций провоспалительных клеток и усиления активности Т-регуляторных клеток. Однако современные исследования преимущественно сосредоточены на доклинических моделях, и терапевтическая эффективность МСК в клинической практике при РА требует дальнейшего изучения.

Клинические исследования МСК при сахарном диабете 1 типа (СД1)

Пилотное исследование включило 13 пациентов с недавно манифестировавшим СД1 (8 пациентов в группе 1; 5 пациентов в группе 2). Группа 1 получала МСК-ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг совместно с холекальциферолом (2000 МЕ/сутки) в течение 3 месяцев, тогда как группа 2 получала стандартную инсулинотерапию. Через 3 месяца серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Кратковременные нежелательные явления в группе 1 включали преходящую цефалгию (n=8), легкие местные реакции на инфузию (n=7), тахикардию (n=4) и абдоминальные спазмы (n=1). Значимых изменений уровня С-пептида

в динамике в обеих группах не выявлено. Пациенты, получавшие комбинацию МСК-ЖТ и холекальциферола, демонстрировали лучший гликемический контроль и сниженную потребность в инсулине по сравнению с группой стандартной терапии. Несмотря на малую выборку и короткий период наблюдения, данное пилотное исследование представляет собой важную предварительную оценку потенциала комбинированной терапии СД1 с использованием МСК-ЖТ и витамина D [1].

Предварительный отчет (2021 г.) о клиническом исследовании I фазы оценивал внутривенное введение плацентарных МСК (Пл-МСК) четырем подросткам с СД1. Мониторинг проводился еженедельно в первый месяц, ежемесячно в течение 6 месяцев и далее каждые 3 месяца до 1 года. За год наблюдения не зафиксировано серьезных нежелательных явлений, включая анафилактический шок или реакции гиперчувствительности. У двух пациентов отмечены эпизоды гипогликемии и признаки частичной ремиссии спустя 1 месяц после трансплантации. Исследование подтвердило краткосрочную безопасность трансплантации плацентарных МСК (Пл-МСК) у подростков с СД1, однако для оценки долгосрочной безопасности и эффективности требуются дальнейшие исследования [32].

Клиническое испытание по трансплантации КМ-МСК пациентам с впервые выявленным СД1 также продемонстрировало безопасность метода. В исследование были включены двадцать один пациент, которые методом случайной выборки были распределены на группы, получавшие либо МСК, либо плацебо. Каждому участнику было введено две дозы МСК, после чего проводилось наблюдение в течение не менее одного года. Полученные результаты продемонстрировали, что трансплантация МСК достоверно снижала частоту эпизодов гипогликемии, способствовала снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), изменяла профиль сывороточных цитокинов с провоспалительного на противовоспалительный, увеличивала количество регуляторных Т-клеток в периферической крови, а также улучшала общее качество жизни пациентов [19].

Таким образом, клеточная терапия с использованием МСК продемонстрировала значительную перспективу и подтвердила профиль безопасности при лечении СД1. Ключевым аспектом является способность МСК не только к иммунорегуляции, но и к потенциальной дифференцировке в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), что может способствовать компенсации инсулиновой недостаточности у пациентов с СД1. Тем не менее, возможность отдаленных осложнений требует дальнейшего изучения, и перед широким внедрением в клиническую практику необходимо решение ряда проблем, связанных с безопасностью.

Клинические исследования МСК при рассеянном склерозе (РС)

В одном из недавних клинических исследований была оценена безопасность и эффективность введения различных доз МСК, выделенных из пуповинной ткани (МСК-ПК), пациентам с рассеянным склерозом. Участники были разделены на две группы: группа А получила две интратекальные инъекции МСК-ПК, в то время как группа В – однократную. Через три месяца после лечения серьезных побочных эффектов зафиксировано не было. Спустя шесть месяцев в обеих группах наблюдалось значительное улучшение по шкале общей инвалидизации, при этом у пациентов из группы А отмечалось больше положительных изменений по сравнению с группой В [20].

Кроме того, МСК, дифференцированные в нейрональные прогениторные клетки (МСК-НПК), полученные из костного мозга и подвергшиеся ex vivo модификации, продемонстрировали терапевтический потенциал при РС. Согласно результатам рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы, применение МСК-НПК показало значимую эффективность у пациентов с прогрессирующей формой РС по сравнению с контрольной группой. Также было получено косвенное свидетельство нейропротективного действия на основе данных МРТ головного мозга, в частности – по изменениям объема коркового серого вещества [17].

Таким образом, трансплантация МСК способна подавлять воспалительные процессы и снижать степень демиелинизации в центральной нервной системе, что делает её перспективным направлением терапии РС. Этот метод характеризуется низкой частотой побочных эффектов, способен уменьшать выраженность симптомов заболевания, замедлять его прогрессирование и улучшать общее состояние пациентов. Следовательно, МСК-терапия может рассматриваться как потенциальная альтернатива существующим подходам к лечению рассеянного склероза.

Перспективы направления и ограничения

Современные разработки включают применение внеклеточных везикул, секретируемых мезенхимальными стромальными клетками, которые продемонстрировали выраженное иммуномодулирующее действие при аутоиммунных патологиях. Способность ВВ модулировать воспалительные процессы и улучшать профиль безопасности в патологическом микроокружении открывает перспективы для новых терапевтических стратегий [50].

Переход от аутологичных к аллогенным источникам МСК способствовал развитию стандартизированных, готовых к применению клеточных продуктов, повышающих доступность терапии и её экономическую эффективность (Табл. 2). Перспективным направлением также является использование МСК, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК), для клинических целей [50].

Таблица 1

Регуляторная роль мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ)

АИЗ	Тип МСК	Целевые клетки	Механизм действие	Источник
Системная красная волчанка	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Подавляют трансляцию Th0 в Th17 и Th1, способствуют трансляции Th0 в Th2	[27]
		В-лимфоциты	PDL-1 и PD-1 – ингибируют пролиферацию В-клеток	[3, 26, 52]
	чМСК-ПК	ДК	Подавляют секрецию IFN-γ, IL-12, IL-6, TNF-α и функцию ДК	[6, 13]
	Экзосомы из КМ-МСК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов М1 в макрофаги М2	[16, 31, 43]
Ревматоидный артрит	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Повышают дифференцировку Т-регуляторных клеток и подавляют дифференцировку Th17	[33]
		В-лимфоциты	Подавляют пролиферацию В-клеток	[9, 29, 39, 58]
		ДК	Ингибируют созревание ДК	[37]
		ЕК-клетки	Ингибируют активацию и пролиферацию ЕК	[61]
	чМСК-ПК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов М1 в макрофаги М2	[44, 61, 59]
Сахарный диабет 1 типа	КМ-МСК	Т-лимфоциты	Способствуют трансляции Th1 и Th17 в Т-регуляторные клетки	[13, 36]
		В-лимфоциты	Подавляют активацию и пролиферацию В-клеток и способствуют пролиферации В-регуляторных клеток	[18, 40]
		ДК	Активируют противовоспалительный эффект и толерантность ДК	[40]
		ЕК-клетки	Ингибируют цитотоксический эффект ЕК	[40]
	чМСК-ПК	Макрофаги	Способствуют трансляции макрофагов М1 в макрофаги М2 и защищает β-клетки поджелудочной железы	[2, 38, 49, 54]
Рассеянный склероз	чМСК-ПК	Т-лимфоциты	Подавляют дифференцировку Th1 и Th17	[28, 56, 60]
	Экзосомы из КМ-МСК	В-лимфоциты	Уменьшают долю провоспалительных В-клеток и увеличивают долю В-регуляторных клеток	[56]
	Экзосомы из чМСК-ПК	Олигодендроциты	Способствуют дифференциации олигодендроцитов и усиливают экспрессию белка, связанного с миелином	[37]

Таблица 2

Сравнение аутологичных и аллогенных МСК

Параметр	Аутологичные МСК	Аллогенные МСК
Источник клеток	Собственные клетки пациента	Донорские клетки (пуповина, костный мозг, жировая ткань)
Иммунологическая совместимость	Высокая (полная)	Частичная или отсутствует
Риск отторжения	Минимальный	Умеренный (особенно при повторных введениях)
Скорость подготовки к терапии	Задержка из-за необходимости забора и культивирования	Высокая – терапия может быть начата быстро (off-the-shelf)
Клиническая безопасность (по данным РКИ)	Высокая (низкий риск реакций)	Хорошая, но требует иммунонаблюдения
Клиническая эффективность (начальная ремиссия)	Переменная, зависит от индивидуальных характеристик пациента	Стабильная в ранних фазах; требует верификации в РКИ
Стоимость производства	Высокая (индивидуальная подготовка и контроль)	Ниже за счёт стандартизации и масштабного производства
Доступность	Ограничена клиниками с условиями для выделения МСК	Широкая (может быть подготовлена заранее)

Несмотря на обнадеживающие результаты, терапия МСК пока остается экспериментальной и сталкивается с рядом существенных ограничений. Главная проблема заключается в недостатке масштабных рандомизированных контролируемых исследований, которые могли бы подтвердить её эффективность и безопасность. Кроме того, до сих пор не разработаны унифицированные протоколы культивирования, доставки и дозирования МСК, что затрудняет стандартизацию лечения. Период наблюдения за пациентами, как правило, ограничивается несколькими месяцами или годом, что не позволяет оценить отдалённые последствия терапии.

Ещё одним препятствием является высокая стоимость клеточных продуктов и сложности, связанные с их транспортировкой и хранением. Серьёзные опасения вызывает долгосрочная безопасность метода, включая потенциальные риски инфекций, развития

опухолей и иммуносупрессии. При этом в научной литературе преобладают публикации с положительными результатами, тогда как данные о нейтральном или отрицательном эффекте терапии представлены недостаточно, что создаёт искажённое представление о её реальной эффективности.

Ключевой вызов заключается в стандартизации протоколов получения, характеристики и доставки МСК. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию клеточной терапии, включая разработку унифицированных стандартов и проведение воспроизводимых клинических исследований для верификации её эффективности и безопасности [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мезенхимальные стромальные клетки представляют собой перспективное направление клеточной терапии аутоиммунных заболеваний благодаря их выраженным иммунорегуляторным свойствам и потенциалу к восстановлению поврежденных тканей. Предварительные клинические данные демонстрируют безопасность краткосрочного применения МСК и указывают на их способность снижать активность заболевания, улучшать клинико-лабораторные показатели и повышать качество жизни пациентов при различных формах аутоиммунной патологии, включая как системные (СКВ, РА), так и органоспецифические (СД1, РС) заболевания.

Однако на данном этапе терапия МСК остаётся преимущественно экспериментальной. Основными ограничениями являются недостаток данных о долгосрочной безопасности, отсутствие стандартизированных протоколов лечения и ограниченное понимание молекулярных механизмов действия. Кроме того, высокая стоимость клеточных продуктов существенно снижает их доступность и ограничивает широкое клиническое внедрение.

Таким образом, дальнейшее развитие данного направления требует проведения масштабных рандомизированных контролируемых исследований, разработки единых стандартов применения и более глубокого изучения биологических основ действия МСК. Только при комплексном решении указанных проблем станет возможным интегрировать терапию МСК в клиническую практику и обеспечить её широкое применение при лечении аутоиммунных заболеваний.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.

УДК: 616.72-001.5:577.3

ЭКЗОСОМЫ КАК МЕДИАТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХРЯЩА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ЧЕРЕЗ РЕГУЛЯЦИЮ МИКРООКРУЖЕНИЯ (ОБЗОР)

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Муратходжаева С.А., Рамзиддинов Ж.Ж., Жангаваров А.Ж.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Dolzarbligi. Bo‘g‘imlarning degenerativ kasalliklari, ayniqsa osteoartrit, gialin tog‘ayning cheklangan tiklanish imkoniyatlari va keng tarqalganligi tufayli global tibbiy-ijtimoiy muammo hisoblanadi. An’anaviy davolash usullari shikastlangan to‘qimani to‘liq tiklay olmaydi. Shu bois, regenerativ tibbiyotda turli hujayralar tomonidan ajratiladigan nanozarrachalar - ekzosomalar tez sur’atda oldingi o‘ringa chiqmoqda. Ularning ta’sir mexanizmlarini o‘rganish tog‘ay to‘qimasini tiklash uchun tamomila yangi, samarali va kaminvaziv davolash usullarini ishlab chiqishga yo‘l ochadi.

Kalit so‘zlar: *osteoartrit, ekzosomalar, tog‘ay tiklanishi, mikroatrof-muhit, mezenximal o‘zak hujayralar, tog‘ay regeneratsiyasi.*

SUMMARY

Degenerative joint diseases, especially osteoarthritis, represent a global medical and social problem due to their high prevalence and limited regeneration capabilities of hyaline cartilage. Traditional treatment methods do not restore damaged tissue. In this context, exosomes – nanovesicles secreted by various cells – are rapidly coming to the forefront of regenerative medicine. Studying the mechanisms of their action opens the way to the development of fundamentally new, effective and minimally invasive therapeutic strategies for cartilage tissue restoration.

Keywords: *osteoarthritis, exosomes, cartilage restoration, cartilage microenvironment, mesenchymal stem cells, cartilage regeneration.*

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА), являющийся наиболее распространенной патологией суставов в мире, характеризуется деградацией суставного хряща, формированием остеофитов, субхондральным склерозом, а также воспалением и фиброзом синовиальной оболочки. Заболевание преимущественно поражает такие суставы, как тазобедренный, суставы кисти и

коленный. Этот дегенеративный процесс приводит к функциональным ограничениям и нарушениям работы суставов. Существующие методы лечения ОА в основном направлены на облегчение симптомов и замедление дегенерации, но они не способны полностью остановить или обратить прогрессирование заболевания, что подчеркивает острую потребность в разработке инновационных и более эффективных терапевтических стратегий [13].

При ОА в хрящевой ткани и хондроцитах происходят сложные биомеханические изменения, включающие деструкцию хряща, механический стресс и модификацию состава хрящевого матрикса. Эти процессы опосредованы ключевыми агентами, такими как матрикс-деградирующие ферменты и провоспалительные цитокины [7]. В интактном суставном окружении хондроциты пребывают в покоящемся состоянии, характеризующимся низкой метаболической активностью и контролируемым обменом компонентов матрикса. Однако при повреждении суставного хряща хондроциты активируя репаративный ответ, парадоксальным образом, могут усугублять воспалительные изменения. В результате скорость деградации матрикса начинает превышать синтетическую способность хондроцитов по образованию новых компонентов [1].

Повреждение суставного хряща или воспалительная реакция ускоряют дегенерацию сустава, что представляет собой значимое патологическое проявление ОА. Трудности репарации хрящевых дефектов связаны с отсутствием в полости сустава кровоснабжения, иннервации и лимфатической ткани, а также с гипоксическими условиями [9].

Клеточная терапия, ранее рассматривавшаяся как перспективный метод лечения, продемонстрировала определенную эффективность при внутрисуставном введении соответствующих клеток, например, мезенхимальных стромальных клеток (MSCs), показав способность уменьшать воспаление и купировать болевой синдром [11,57]. Однако клинические данные указывают на потенциальную непредсказуемость клеточных препаратов, ассоциированную с нежелательными явлениями, включая боль в суставе, отек и припухлость [42]. К ограничениям метода также относятся потеря трансплантированных клеток, их старение, апоптоз, гипертрофия, воспаление и некроз [2,43].

Экзосомы играют ключевую роль в механизмах межклеточной коммуникации, выступая важными посредниками в биологическом взаимодействии между клетками для регуляции множества физиологических процессов. Будучи значимыми сигнальными частицами, экзосомы опосредуют перенос белков, липидов и нуклеиновых кислот, внося существенный вклад в различные патофизиологические процессы, включая регенерацию тканей и иммунный надзор [53]. Благодаря своим многофункциональным свойствам, экзосомы обладают значительным терапевтическим потенциалом для модуляции хрящевого микроокружения и стимуляции репарации хряща при ОА.

Несмотря на прогресс в понимании молекулярных механизмов, посредством которых экзосомы способствуют регенерации хряща, вопрос о влиянии клеточного источника экзосом на эффективность восстановления хряща при ОА остается недостаточно изученным.

Внеклеточные везикулы и экзосомы

Внеклеточные везикулы (ВВ) представляют собой липидные мембранные структуры, секретируемые клетками во внеклеточное пространство. Их размер варьируется от 30 нм до 2000 нм, и они подразделяются на три основных типа: микровезикулы, экзосомы и апоптотические тельца. Содержание РНК в ВВ составляет приблизительно 0.1% от ее количества в клетках-предшественницах. ВВ оказывают влияние на биологические процессы посредством различных механизмов. Белки и биологически активные лигандные молекулы, присутствующие на поверхности везикул, взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны и опосредуют слияние мембран. В результате происходит высвобождение содержимого ВВ (включая транскрипционные факторы, онкогены, некодирующие РНК, мРНК и инфекционные частицы) в клетки-реципиенты, что приводит к модуляции их функций [3,28]. Среди внеклеточных везикул экзосомы являются наиболее изученным типом. Они секретируются всеми типами клеток и обнаруживаются в различных биологических жидкостях, таких как плазма крови, моча, слюна, лимфа и синовиальная жидкость [47].

Экзосомы реализуют свои специфические функции посредством межклеточной коммуникации, модулируя ключевые физиологические процессы, такие как развитие, пролиферация, дифференцировка и метаболизм клеток. Растущий объем исследований свидетельствует о значительном потенциале экзосом в области регенерации тканей, терапии различных заболеваний и обеспечении защитных эффектов в организме [5,44,50]. Особое значение экзосомы имеют при ортопедических дегенеративных патологиях, включая ОА, остеопороз и дегенерацию межпозвонковых дисков.

Методы выделения экзосом

Для выделения, изоляции и очистки экзосом применяется несколько методик, однако единые стандарты отсутствуют. Наиболее распространенные подходы включают: дифференциальное ультрацентрифугирование, центрифугирование в градиенте плотности, иммуноаффинное выделение с использованием магнитных частиц и эксклюзионную хроматографию (SEC) и коммерческие наборы (kit-based procedures).

Выбор метода базируется на уникальных физических и молекулярно-биологических характеристиках экзосом. Несмотря на разнообразие методов, каждый из них имеет определенные ограничения [34].

Дифференциальное ультрацентрифугирование использует разницу в размерах между экзосомами и другими компонентами супернатанта клеточной культуры для их разделения. Хотя данный метод считается «золотым стандартом» изоляции экзосом, он отличается высокой трудоемкостью, требует дорогостоящего оборудования и сопряжен с риском контаминации образца различными примесями (например, другими частицами, вирусами, липопротеиновыми частицами, белковыми комплексами) [56].

Центрифугирование в градиенте плотности основано на том, что разные типы везикул обладают различной плотностью и скоростью седиментации. Основные варианты метода используют среды OptiPrep или сахарозу. Метод требует применения среды, формирующей градиент плотности. Под действием высокой центробежной силы частицы в образце мигрируют с разной скоростью и останавливаются в слое раствора, соответствующем их собственной плотности [59].

Для повышения специфичности и направленности выделения экзосом применяется иммуноаффинное выделение на магнитных частицах [22]. Этот подход использует антитела для специфического распознавания и связывания мембранных белков экзосом (таких как CD9, CD63, CD81), что обеспечивает значительно более высокую чистоту по сравнению с методами, основанными только на физических свойствах [45].

Эксклюзионная хроматография разделяет экзосомы по молекулярной массе и размеру. В настоящее время она чаще применяется для удаления примесных белков и липидов из образцов экзосом [17]. Основное преимущество метода – сохранение биологической активности экзосом. К его недостаткам относятся необходимость дорогостоящего оборудования, длительность процесса и ограниченная пригодность для обработки больших объемов образца [18].

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток

Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs), обладающие способностями к самообновлению и дифференцировке, представляют значительный интерес для терапии остеоартрита как ключевой компонент регенеративных подходов. Имеются данные о трансплантации MSCs, полученных из различных источников, включая костный мозг, жировую ткань, синовиальную оболочку, кровь и пуповину [6,8,16,40]. В отличие от традиционных методов клеточной трансплантации, внеклеточные везикулы предлагают более безопасную и перспективную стратегию для профилактики и лечения ОА. Современные исследования Nguyen et al., 2021 и Rizzo et al., 2023, все чаще свидетельствуют о том, что терапевтический эффект трансплантации стволовых клеток может в значительной степени опосредоваться действием их внеклеточных везикул [38,41]. Экзосомы, выделяемые стволовыми клетками, такими как MSCs, содержат важные факторы роста и другие биологически активные молекулы, способствующие репарации и регенерации тканей, восстановительным процессам и межклеточной коммуникации [23]. В связи с этим изучение механизмов, посредством которых экзосомы MSCs модулируют хрящевую микросреду и стимулируют восстановление хряща, имеет ключевое значение.

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга

Экзосомы, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга (BM-MSCs), продемонстрировали способность стимулировать регенерацию хрящевой ткани. Этот эффект реализуется за счет усиления пролиферации и миграции хондроцитов, а также ингибирования их апоптоза. Основным механизмом данного действия является модуляция сигнального пути Wnt/β-катенин [12,21,35,47].

Последующие исследования выявили ключевые молекулярные компоненты экзосом BM-MSC, ответственные за их репаративный потенциал. К ним относятся обогащенные микроРНК: miR-127-3p, miR-92a-3p, miR-140-3p, а также белки, ассоциированные с клеточной адгезией и восстановлением тканей.

Liu et al., 2018a и Wen et al., 2022, установили, что экзосомы BM-MSCs опосредуют свой эффект через длинную некодирующую РНК - KLF3-AS1, которая активирует путь PI3K/Akt/mTOR. Кроме того, экзосомы конкурентно поглощают miR-206, что приводит к усилению экспрессии GIT1. Совокупное действие этих механизмов стимулирует пролиферацию хондроцитов и подавляет их апоптоз, позиционируя KLF3-AS1 в качестве перспективной терапевтической мишени для восстановления суставного хряща [31,51].

Другое исследование Liu et al., 2018b показало, что экзосомы, полученные из BM-MSCs, предварительно обработанных децеллюляризованным внеклеточным матриксом (dECM), обладают повышенной экспрессией miR-3473b. Эта микроРНК опосредует защитное действие на хрящ через модуляцию пути PTEN/AKT [32].

Согласно исследованиям Xu et al., 2021, дополнительный механизм, реализуемый экзосомами BM-MSCs, заключается в ингибировании апоптоза хондроцитов путем воздействия на miR-326 с последующей модуляцией сигнальных путей, включающих гистондеацетилазу 3 (HDAC3), фактор транскрипции STAT1 и ядерный фактор каппа-B (NF-κB)/p65 [54].

Значительный потенциал для лечения ОА очевиден благодаря высокой транспортной эффективности и разнообразным биологическим функциям, проявляемым экзосомами, высвобождаемыми BM-MSCs.

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (AD-MSCs) представляют значительный интерес для лечения повреждений суставного хряща благо-

даря относительной простоте получения и выраженному хондрогенному потенциалу. В зависимости от источника выделения их классифицируют на MSCs, полученные из инфрапателлярного жирового тела и подкожной жировой клетчатки. Важно отметить, что AD-MSCs обладают более высокой хондрогенной способностью по сравнению с MSCs другого происхождения и проявляют устойчивость к воздействию воспалительных факторов, что обуславливает повышенное внимание исследователей [34].

Картогенин (KGN), известный как мощный стимулятор хондрогенной дифференцировки MSCs, эффективно усиливает этот процесс в синовиальных мезенхимальных стволовых клетках (SCSs) [54]. Сравнительные исследования Liu C. et al., 2020, показали, что экзосомы, выделенные из AD-MSCs, предварительно обработанных KGN, способствуют более выраженному формированию хондрогенного матрикса и снижению уровня его деградации in vitro и in vivo по сравнению с экзосомами BM-MSCs, что указывает на возможность повышения биоэффективности экзосомных препаратов с помощью таких хондрогенных индукторов [29].

Клеточная аутофагия – представляет собой механизм утилизации клеточных компонентов для поддержания биологического равновесия. Примечательно, что mTOR (механистическая мишень рапамицина) выступает негативным регулятором аутофагии, и его ингибирование усиливает данный процесс, способствуя защите суставного хряща [4]. Ряд исследований Wu et al., 2019 и Meng et al., 2023, подтвердили способность экзосом стволовых клеток инфрапателлярной жировой подушки оказывать хондропротекторное и репаративное действие. Этот эффект реализуется через модуляцию пути mTOR-аутофагия посредством miR-100-5p и индукцию аутофагии за счет таргетирования miR-429 на белок фасцикуляции и элонгации дзета-2 (FEZ2) [36,52].

Экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека

В области восстановления хрящевой ткани мезенхимальные стромальные клетки пупочного канатика (hUC-MSCs), продемонстрировали превосходство над AD-MSCs. Длинные некодирующие РНК (lncРНК), функционируя по принципу «молекулярных губок», способны связывать специфические miРНК, что приводит к подавлению экспрессии их генов-мишеней. Например, lncРНК H19, содержащаяся в экзосомах hUC-MSCs, поглощает miR-29b-3p, повышая уровни TGF-β1 и члена семейства SMAD3, а также ингибируя экспрессию гена FoxO3, что в конечном итоге способствует репарации и регенерации хряща [55].

Клинические применения экзосом при остеоартрите

Источник экзосом	Механизм действия (Ключевые Аспекты)	Клинический результат/наблюдение (у людей)	Ссылка
Экзосомы из AD-MSCs	Снижение провоспалительных маркеров (IL-6, NF-κB, TNF-α), повышение противовоспалительного цитокина IL-10; стимуляция пролиферации и миграции хондроцитов; увеличение miR-145 и miR-221	Значительное облегчение боли и улучшение функции суставов у пациентов с ОА.	Ogéus (2024) [39], Chen Zhao et al. (2020) [58]
Экзосомы из BM-MSCs	Усиление пролиферации хондроцитов, синтез ВКМ, подавление воспаления, облегчение боли; регуляция miR-135b (подавление Sp1, поляризация M2 макрофагов); активация пути Nrf2; регуляция circYAP1/miRNA-21; экспрессия lncRNA TUC339.	Улучшение состояния при ОА коленного сустава (в основном доклинические данные, но потенциал для человека подтвержден обзорами).	Wang et al. (2025) [49], Wang G, Li P, Liao B et al. (2023) [48]
Экзосомы из UC-MSCs	Снижение воспалительного ответа суставного хряща; способствование регенерации хряща; перенаправление поляризации макрофагов (M1->M2); снижение экспрессии IL-6, MMP13; повышение COL2A1; ингибирование MAPK4/NF-κB пути через miR-199a-3p.	Безопасность и определенная степень эффективности в клинических испытаниях; улучшение клинических показателей и данных МРТ; отсутствие нежелательных последствий.	Wang et al. (2025) [46] He, L. et al. (2020) [20]
Экзосомы из SF-MSCs	Улучшение функции суставов и снижение воспаления (на животных моделях).	В основном доклинические данные, но мета-анализ предполагает лучшие эффекты на восстановление хряща	Wang Z et al. (2025) [46]

Таблица представляет структурированный обзор последних клинических данных и наиболее перспективных доклинических исследований, подтверждающих потенциал экзосом в терапии остеоартрита.

Важно подчеркнуть, что, хотя многие механизмы действия были подтверждены в доклинических исследованиях, их прямое подтверждение в клинических испытаниях на людях все еще находится на ранних стадиях. В таблице выделены те результаты, которые явно упоминаются как наблюдаемые у людей, а также указан потенциал для клинического применения, подтвержденный обзорами и доклиническими данными.

Перспективы клинического применения экзосом при остеоартрите

Экзосомы представляют собой многообещающую бесклеточную терапевтическую стратегию для лечения ОА, предлагая мультимодальные эффекты, которые могут значительно улучшить состояние пациентов [4,33].

Мультимодальное действие: экзосомы обладают мощным противовоспалительным действием, стимулируют регенерацию хряща, модулируют иммунный ответ и ингибируют апоптоз хондроцитов [14].

Бесклеточная терапия: экзосомы, полученные из MSC, могут воспроизводить терапевтические преимущества самих MSC без рисков, связанных с прямой трансплантацией клеток, таких как иммуногенность, потенциальное образование опухолей или проблемы с выживаемостью клеток [37].

Ранние клинические успехи: недавние доклинические и ранние клинические исследования демонстрируют безопасность и предварительную эффективность экзосомной терапии у людей, особенно экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток пуповины и жировой ткани. Это подтверждает их потенциал в качестве новой терапевтической стратегии [15].

Облегчение боли: экзосомы продемонстрировали способность препятствовать передаче сигналов между хрящевыми и нервными клетками, что является потенциальным путем для облегчения боли у пациентов с ОА [19].

Проблемы клинического применения экзосом при остеоартрите

Несмотря на значительный прогресс и многообещающие результаты, экзосомная терапия при ОА сталкивается с рядом существенных вызовов, которые необходимо преодолеть для ее широкого клинического применения [24].

Стандартизация и контроль качества: отсутствие стандартизированных методов выделения, очистки, характеристики и контроля качества экзосом является серьезным препятствием.

Неполное понимание механизмов: необходимы более глубокие исследования для выявления всех ключевых молекулярных путей и взаимодействия экзосом с клетками-реципиентами [25, 26].

Долгосрочные результаты и безопасность: необходимы более крупные, рандомизированные, контролируемые клинические испытания с длительным наблюдением для оценки устойчивости терапевтических эффектов и долгосрочной безопасности экзосомной терапии у пациентов с ОА [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор современных данных убедительно демонстрирует ключевую роль экзосом в патогенезе ОА и их значительный потенциал в качестве агентов восстановления хрящевой ткани. Будучи важнейшими медиаторами межклеточной коммуникации, экзосомы активно участвуют в регуляции ключевых процессов в микроокружении сустава, включая воспаление, аутофагию, жизнеспособность, дифференцировку и метаболизм хондроцитов, а также гомеостаз и деградацию внеклеточного матрикса. Особый интерес представляют специфические профили miRNAs, переносимые экзосомами при ОА, которые служат не только диагностическими маркерами, но и мощными регуляторами внутрисуставных процессов. Преимущества экзосом – улучшенное таргетирование, относительная стабильность, простота хранения и потенциально меньший риск осложнений по сравнению с клеточной терапией – делают их привлекательным объектом для разработки следующего поколения болезнь-модифицирующих препаратов для ОА.

Таким образом, экзосомы представляют собой многообещающую терапевтическую платформу. Дальнейшие исследования, направленные на углубленное изучение механизмов регуляции хрящевого микроокружения экзосомами, идентификацию и валидацию ключевых терапевтических miRNAs, а также оптимизацию методов получения и доставки экзосом, имеют решающее значение для реализации их потенциала в клинической практике для восстановления хряща и изменения естественного течения остеоартрита.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.12-005.8

ОБНОВЛЁННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/ SCAI 2025 ПО ВЕДЕНИЮ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ: СРАВНЕНИЕ С ESC 2023

Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

ХУЛОСА

Мақсад. *ACC/AHA 2025 йилги ўткир коронар синдромлар (ЎКС) тавсияларини кўриб чиқиш ва ESC 2023 билан таққослаш, диагностика, антитромботик терапия, реваскуляризация ва иккиламчи профилактикага эътиборқаратиш.*

Материаллар ва усуллар. *ACC/AHA 2025 2018–2024 йиллар адабиёти (MEDLINE, Cochrane, Embase, РКИ, мета-таҳлиллар, когорт тадқиқотлари), сифат баҳолаш (RoB 2) ва консенсус (Delphi) асосида таҳлил қилинди. ESC 2023 билан таққосланди.*

Натижалар:

• Диагностика: ACC/AHA 2025 “0 соат/1 соат” hs-cTn (I синф, A) ва касалхонадан олдинги саралашни тавсия қилади; ESC 2023 камроқ тафсилотли.

• Антитромботик терапия: ACC/AHA тикагрелор/прасугрел, 1–3 ойда ДААТ пасайтириш (IIa синф, B-R), ФПда 1 ҳафта учлик терапия (I синф, A) ни афзал кўради. ESC 2023 камроқ мослашувчан (3–6 ой).

• Реваскуляризация: ACC/AHA эрта ЧКВ (2 соат беқарорликда, 24 соат юқори хавфда, I синф, A) ва тўлиқ реваскуляризацияни тавсия қилади. ESC 48 соатгача кечиктиришга рухсат беради.

• Иккиламчи профилактика: ACC/AHA статинлар (ЛПНП <55 мг/дл), SGLT-2/GLP-1 ва кардиореабилитацияни (I синф, A) тавсия қилади. ESC метаболик препаратларга кам эътибор беради.

Хулоса: *ACC/AHA 2025 алгоритмик ва мослашувчан, ESC 2023 академик. Интеграция ЎКС даволашни яхшилайди.*

Калит сўзлар: *ЎКС, ACC/AHA 2025, ESC 2023, hs-cTn, антитромботик терапия, реваскуляризация.*

SUMMARY

Objective. *Review ACC/AHA 2025 guidelines for acute coronary syndrome (ACS) and compare with ESC 2023, focusing on diagnosis, antithrombotic therapy, revascularization, and secondary prevention.*

Materials and methods. *Analysis of ACC/AHA 2025 based on 2018–2024 literature (MEDLINE, Cochrane, Embase, RCTs, meta-analyses, cohort studies), with quality assessment (RoB 2) and expert consensus (Delphi). Comparison with ESC 2023.*

Results:

• Diagnosis: ACC/AHA 2025 emphasize “0 h/1 h” hs-cTn (Class I, A) and prehospital triage; ESC 2023 less detailed on prehospital phase.

• Antithrombotic Therapy: ACC/AHA prefer ticagrelor/prasugrel, DAPT de-escalation at 1–3 months for high bleeding risk (Class IIa, B-R), and 1-week triple therapy for AF (Class I, A). ESC 2023 less flexible (3–6 months DAPT).

• Revascularization: ACC/AHA recommend early PCI (2 h for instability, 24 h for high risk, Class I, A) and complete revascularization. ESC allows a delay of up to 48 hours.

• Secondary Prevention: ACC/AHA emphasize statins (LDL-C <55 mg/dL), SGLT-2/GLP-1, and cardiac rehabilitation (Class I, A). ESC less focused on metabolic drugs.

Conclusion: *ACC/AHA 2025 are more algorithmic; ESC 2023 are academic. Integrating both optimizes ACS care.*

Keywords: *ACS, ACC/AHA 2025, ESC 2023, hs-cTn, antithrombotic therapy, revascularization.*

Острые коронарные синдромы (ОКС), включая инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), без подъёма ST (ИМбпST) и нестабильную стенокардию, остаются ведущей причиной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В США ежегодно регистрируется свыше 800 000 инфарктов миокарда, часто с осложнениями: рецидивирующей ишемией, сердечной недостаточностью и внезапной смертью [2]. Несмотря на прогресс в лечении, оптимизация терапии ОКС остаётся приоритетной.

В 2025 году Объединённый комитет Американской коллегии кардиологов (ACC), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Американского колледжа неотложной медицины (ACEP), Национальной ассоциации врачей скорой помощи (NAEMSP) и Общества коронарных вмешательств (SCAI) опу-

бликовал обновлённые клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС [9]. Они акцентируют персонифицированный подход: ускоренную диагностику с высокочувствительными тропонинами, раннюю инвазивную стратегию, гибкую антитромботическую терапию и адаптацию для пациентов с фибрилляцией предсердий, ХБП, анемией и пожилых. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) были обновлены в 2023, и также опираются на доказательную медицину [3], но различаются из-за особенностей популяций и систем здравоохранения.

Сравнительный анализ этих документов выявляет как точки соприкосновения, так и различия, обусловленные особенностями популяций, систем здравоохранения и интерпретацией данных. Целью данной статьи является детализированный обзор рекомендаций ACC/AHA 2025 с акцентом на диагностику, антитромботическую терапию, реваскуляризацию, механическую поддержку кровообращения, вторичную профилактику и ведение особых групп пациентов, а также их сопоставление с рекомендациями ESC 2023 для интеграции в клиническую практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Рекомендации ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 разработаны Объединённым комитетом по методологии AHA и ACC [9]. Процесс включал: систематический поиск литературы (MEDLINE, Cochrane, Embase, 2018–2024: РКИ, мета-анализы, когортные исследования), оценку качества данных (шкала RoB 2 для РКИ), Delphi-опросы для консенсуса экспертов, а также независимую оценку и утверждение рекомендаций.

Рекомендации классифицированы по силе (I: высокая польза; IIa/IIb: возможная польза; III: неэффективность/вред) и доказательности (A: множество РКИ; B-R: ограниченные РКИ; B-NR: нерандомизированные; C-LD: ограниченные данные; C-EO: экспертное мнение).

Рекомендации ESC 2023 используют схожую методологию, но с упрощённой классификацией (A, B, C) и меньшим акцентом на подкатегории экспертного мнения [3]. Оба документа охватывают диагностику, антитромботическую терапию, реваскуляризацию, вторичную профилактику и особые группы пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Диагностика и стратификация риска

Рекомендации ACC/AHA 2025 по диагностике ОКС акцентируют раннюю стратификацию риска с догоспитального этапа для оптимизации маршрутизации пациентов с болью в груди [9]. Высокочувствительные тропонины (hs-cTn) в алгоритме «0 ч/1 ч» рекомендованы при наличии логистики (Класс I, уровень A), иначе – схемы «0 ч/2 ч» или серийные измерения через 3–6 ч (Класс IIa, уровень B-R). Высокая негативная прогностическая ценность hs-cTn при отсутствии ишемии на ЭКГ позволяет безопасно выписывать пациентов после краткого наблюдения (исследование ADAPT). Впервые поддерживается использование hs-cTn в скорой помощи для ускорения диагностики и маршрутизации в центры ЧКВ или отделения неотложной помощи. КТ-ангиография рекомендована для низкого риска при неубедительных ЭКГ и тропонинах (Класс IIa, уровень B-R), что подтверждается исследованиями, такими как ROMICAT-II. Эхокардиография ограничена случаями нестабильности или подозрения на осложнения (Класс IIb, уровень C-LD).

По сравнению с ESC 2023, где поддерживаются алгоритмы «0 ч/1 ч» и «0 ч/2 ч» [3], ACC/AHA 2025 детализируют логистику и взаимодействие экстренных служб, включая hs-cTn на догоспитальном этапе, тогда как ESC менее формализуют этот этап.

Таблица 1

Сравнение диагностических подходов ACC/AHA 2025 и ESC 2023

Аспект	ACC/AHA 2025	ESC 2023
Алгоритмы hs-cTn	«0 ч/1 ч» (Класс I), «0 ч/2 ч» или 3–6 ч при отсутствии логистики	«0 ч/1 ч», «0 ч/2 ч» (без детализации логистики)
Догоспитальная сортировка	Унифицированный алгоритм с hs-cTn (Класс I)	Ограниченное описание догоспитального этапа
КТ-ангиография	Рекомендована для низкого риска (Класс IIa)	Рекомендована для низкого риска, но без явного класса
Эхокардиография	Ограничена случаями нестабильности (Класс IIb)	Аналогично, но без строгой формализации

2. Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия при ОКС в рекомендациях ACC/AHA 2025 подчёркивает персонифицированный подход, балансируя ишемический и геморрагический риски [9]. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДААТ: аспирин + ингибитор P2Y12) рекомендована 12 месяцев после ЧКВ (Класс I, уровень A), с предпочтением тикагрелора или прасугрела над клопидогрелом за счёт лучшего эффекта (PLATO: тикагрелор снижает риск на 16%; TRITON-TIMI 38: прасугрел – на 19%). Клопидогрел показан при противопоказаниях к новым ингибиторам или их недоступности (Класс IIa, уровень B-R). У пациентов с высоким риском кровотечений (HBR, по шкалам PRECISE-DAPT, ARC-HBR) возможна деэскалация до монотерапии тикагрелором через 1–3 месяца (Класс IIa, уровень B-R), что подтверждают исследования TWILIGHT (снижение кровотечений на 44%) и

TICO (на 34%) [6]. Шкалы риска (DAPT, PRECISE-DAPT, ARC-HBR) помогают идентифицировать пациентов, для которых деэскалация безопасна [4].

При ОКС и фибрилляции предсердий (ФП) тройная терапия (аспирин + ингибитор P2Y12 + ОАК) длится 1 неделю (Класс I, уровень A), затем – двойная схема (ингибитор P2Y12 + ОАК) 6 месяцев и монотерапия ОАК. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК, апиксабан, ривароксабан) предпочтительнее варфарина (AUGUSTUS: апиксабан снижает кровотечения на 31%; PIONEER AF-PCI: ривароксабан – на 37%) [5].

Для особых групп пациентов: у пациентов с ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) предпочтение отдаётся клопидогрелу и ПОАК (апиксабан в сниженной дозе) для минимизации риска кровотечений. У пожилых (>75 лет) учитывается риск полипрагмазии и когнитивных нарушений, что требует упрощения схем лечения. У пациентов с анемией (гемоглобин <10 г/дл) рекомендована коррекция перед ЧКВ (например, переливание крови или терапия железом) и сокращение ДААТ до 3–6 месяцев (Класс IIb, уровень C-LD).

По сравнению с ESC 2023 [3], ACC/AHA 2025 предлагают более гибкую деэскалацию (1–3 месяца против 3–6 месяцев) и короткую тройную терапию при ФП (1 неделя против 1–4 недель), акцентируя динамическую оценку риска.

Таблица 2

Сравнение антитромботической терапии

Аспект	ACC/AHA 2025	ESC 2023
Препараты ДААТ	Тикагрелор/прасугрел предпочтительны (Класс I), клопидогрел при противопоказаниях	Аналогично, но клопидогрел чаще при ФП
Длительность ДААТ	12 мес, деэскалация через 1–3 мес при HBR (Класс IIa)	12 мес, 3–6 мес при HBR
Тройная терапия при ФП	1 неделя (Класс I), затем двойная (6 мес) и монотерапия ОАК	1–4 недели, затем двойная (до 12 мес)
Оценка риска	Регулярная переоценка с DAPT, PRECISE-DAPT, ARC-HBR	Менее акцентирована, фиксированные сроки

3. Реваскуляризация

Реваскуляризация остаётся ключевым компонентом лечения ОКС, и ACC/AHA 2025 уточняют показания, сроки и стратегии для различных клинических сценариев [9].

ИМпST: Первичная ЧКВ в пределах 120 минут от первого медицинского контакта (FMC) остаётся стандартом (Класс I, уровень A). При недоступности ЧКВ рекомендован фармакоинвазивный подход: фибринолиз (например, тенектеплаза) с последующей плановой ЧКВ в течение 2–24 часов (Класс IIa, уровень B-R), что подтверждено исследованием STREAM, показавшим сопоставимые исходы при фармакоинвазивной стратегии в условиях ограниченного доступа к ЧКВ.

ИМбпST: Ранняя инвазивная тактика (ЧКВ в течение 24 часов) рекомендована для пациентов с повышенными тропонинами, ишемическими изменениями ЭКГ, диабетом, ХБП или сниженной фракцией выброса (<40%) (Класс I, уровень A). При нестабильности (рецидивирующая боль, аритмии, шок) ЧКВ показана в течение 2 часов (Класс I, уровень A). Для стабильных пациентов с низким риском допустима отсроченная ангиография (48–72 часа) (Класс IIb, уровень B-NR).

Полная реваскуляризация: У пациентов с многососудистым поражением рекомендована полная реваскуляризация всех значимых стенозов в ходе госпитализации или вскоре после (Класс I, уровень A). Исследование COMPLETE показало, что полная реваскуляризация снижает риск повторных инфарктов на 26% и необходимость повторных процедур на 22% по сравнению с вмешательством только на инфаркт-связанной артерии [7]. Однако при кардиогенном шоке вмешательство ограничивается инфаркт-связанной артерией (Класс I, уровень A), что основано на данных CULPRIT-SHOCK, показавших увеличение смертности и осложнений при полной реваскуляризации в остром периоде.

Устройства механической поддержки (ИАОК, Impella, ECMO) применяются только при рефрактерном шоке или нестабильности (Класс IIb, уровень B-R), так как исследования (IABP-SHOCK II, IMPRESS, ECLS-SHOCK) не показали устойчивой пользы, но выявили высокий риск кровотечений и сосудистых повреждений [8.].

Особые группы пациентов: У пациентов с ХБП рекомендуется минимизация контраста (низкоосмолярные агенты, гидратация) для профилактики контраст-индуцированной нефропатии (Класс IIa, уровень B-NR). У пожилых (>75 лет) требуется оценка риска процедур с учётом коморбидности и ожидаемой продолжительности жизни. У пациентов с анемией (гемоглобин <10 г/дл) коррекция (переливание крови, терапия железом) перед ЧКВ снижает гипоксический риск, но требует баланса с риском кровотечений (Класс IIb, уровень C-LD).

ESC 2023 также поддерживают полную реваскуляризацию, но допускают поэтапный подход при нестабильности, тогда как ACC/AHA 2025 более решительно рекомендуют одномоментную ЧКВ [3]. Европейские рекомендации менее строги в тайминге для ИМбпST (до 48 часов для стабильных пациентов) и не ограничивают использование устройств механической поддержки так жёстко, как ACC/AHA.

Таблица 3

Сравнение подходов к реваскуляризации

Аспект	ACC/AHA 2025	ESC 2023
ИМпST	ЧКВ в течение 120 мин (Класс I), фармакоинвазивный подход при недоступности	Аналогично, но без чётких временных рамок для фибринолиза
ИМбпST	Ранняя ЧКВ: 2 ч (нестабильность), 24 ч (высокий риск) (Класс I)	Менее строгие сроки, допускается 48 ч для стабильных пациентов
Полная реваскуляризация	Одномоментная или ранняя (Класс I)	Допускается поэтапная, особенно при нестабильности
Кардиогенный шок	Только инфаркт-связанная артерия, ограниченное использование устройств (Класс IIb)	Устройства как опция, без строгих ограничений

4. Вторичная профилактика

Рекомендации ACC/AHA 2025 по вторичной профилактике ОКС направлены на снижение риска повторных ишемических событий и смертности через медикаментозную терапию, контроль факторов риска и изменение образа жизни [9].

Высокоинтенсивные статины (аторвастатин ≥40 мг/сут, розувастатин ≥20 мг/сут) рекомендованы всем пациентам (Класс I, уровень A), при ЛПНП ≥70 мг/дл добавляют эзетимиб (Класс I, уровень A), а ингибиторы PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) – при высоком риске или непереносимости статинов (Класс IIa, уровень B-R), с целевым ЛПНП <55 мг/дл или <40 мг/дл при повторных событиях (ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER: снижение MACE на 15%) [10].

Для пациентов с диабетом или высоким риском сердечной недостаточности показаны ингибиторы SGLT-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) и агонисты GLP-1 (семаглутид, дулаглутид) (Класс I, уровень A; Класс IIa, уровень B-R при отсутствии диабета), что подтверждают EMPA-REG OUTCOME (снижение сердечно-сосудистой смертности на 38%) и LEADER (снижение MACE на 13%) [11].

Целевое давление – <130/80 мм рт. ст., обязательны отказ от курения, средиземноморская диета, физическая активность ≥150 мин/нед и кардиореабилитация (Класс I, уровень A), снижающая смертность на 20–25% и повторные инфаркты на 15–20% [1].

У пациентов с ХБП предпочтительны аторвастатин, розувастатин, а ингибиторы PCSK9 – при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (Класс IIb, уровень C-LD); у пожилых минимизируют полипрагмазию, у пациентов с анемией корректируют дефицит железа (Класс IIa, уровень B-NR).

ESC 2023 сходны в целевом уровне ЛПНП (<1,4 ммоль/л), но менее акцентируют применение SGLT-2 и GLP-1 у пациентов без диабета и делают больший упор на структурированные программы реабилитации [3].

5. Особые группы пациентов

ACC/AHA 2025 уделяют значительное внимание ведению пациентов с сопутствующими состояниями:

- Фибрилляция предсердий: Короткая тройная терапия (1 неделя) с акцентом на ПОАК снижает риск кровотечений, особенно у пожилых или при ХБП. Динамическая переоценка риска тромбоэмболий (CHA2DS2-VASc) и кровотечений (HAS-BLED) обязательна.
- Хроническая болезнь почек: У пациентов с ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) предпочтение отдаётся клопидогрелу и ПОАК (апиксабан в сниженной дозе). Контрастные процедуры требуют профилактики нефропатии (гидратация, минимальный объём контраста).
- Пожилые пациенты (>75 лет): Учитывается риск полипрагмазии, когнитивных нарушений и саркопении. Рекомендуется упрощение схем лечения и акцент на препараты с низким риском побочных эффектов.
- Анемия: Коррекция анемии (переливание крови, терапия железом) перед ЧКВ снижает гипоксический риск, но требует баланса с риском кровотечений.

ESC 2023 менее детализированы в отношении особых групп, но подчёркивают важность индивидуализации терапии, особенно при ФП и ХБП [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекомендации ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI 2025 представляют собой значительный шаг в стандартизации и персонификации лечения ОКС, интегрируя ускоренные диагностические алгоритмы с hs-cTn, гибкие антитромботические стратегии с возможностью деэскалации, раннюю и полную реваскуляризацию, а также агрессивную вторичную профилактику с акцентом на метаболические препараты. Особое внимание уделено ограниченному использованию устройств механической поддержки кровообращения, что отражает их ограниченную доказанную пользу. По сравнению с ESC 2023, американские рекомендации более алгоритмизированы, акцентируют догоспитальную сортировку и динамическую оценку риска, тогда как европейский подход остаётся более академичным и фиксированным. Интеграция сильных сторон обоих документов, адаптированная к локальным системам здравоохранения, может повысить качество помощи пациентам с ОКС. Внедрение рекомендаций требует междисциплинарного взаимодействия, обучения персонала и модернизации служб скорой помощи, сохраняя пациента в центре принятия решений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson L, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2016;67(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044. PMID: 26764059.
2. Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update. Circulation. 2019;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659. PMID: 30700139.
3. Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191. PMID: 37622654.
4. Capodanno D, Greco A. Dual Antiplatelet Therapy in Patients at High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2023;44(11):969-971. doi: 10.1093/eurheartj/ehac713. PMID: 36514977.
5. Lopes RD, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1817083. PMID: 30883055.
6. Mehran R, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. N Engl J Med. 2019;381(21):2032-2042. doi: 10.1056/NEJMoa1908419. PMID: 31556978.
7. Mehta SR, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(15):1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775. PMID: 31475795.
8. Ouweneel DM, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):278-287. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.022. PMID: 27810347.
9. Rao SV, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2025;151:e771–e862. doi: 10.1161/CIR.0000000000001309.
10. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174. PMID: 30403574.
11. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. PMID: 26378978.

UDK616.127-005.8-08-036.8:615.273.53:311.2

REPERFUZION TERAPIYADAN KEYINGI UZOQ MUDDATLI DAVRDA O'TKIR KORONAR SINDROM ST SEGMENTI KO'TARILISHI BILAN OG'RIGAN BEMORLARNI BOSHQARISH TAKTIKASINI BAHOLASH: SHKALANING NATIJALARI VA STATISTIK TAHLIL

Atamuratov B.R., Fozilov X.G'., Bekmetova F.M., Abdullayeva S.Ya.
Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ тактики ведения больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST (ОКС с подъёмом ST) в отдалённом периоде после реперфузионной терапии. Разработанная шкала позволяет оценивать течение клинического состояния больных и определять эффективность стандартного лечения, клинические проявления, фракцию выброса левого желудочка и повышение продольной деформации миокарда (GLS) на основе данных показателей.

Цель исследования. *Оценить тактику ведения больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST в отдалённом периоде после реперфузионной терапии.*

Материалы и методы. *В исследовании была разработана шкала, основанная на трёх показателях для оценки тактики ведения больных: клинические проявления, фракция выброса левого желудочка и динамика роста глобальной продольной деформации (GLS). По этим показателям была использована классификация больных на группы с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным течением.*

Результаты. *Общая интерпретация результатов показывает, что между оценивающими существует очень хорошее согласие, которое имеет высокое значение каппа (0,881) и статистически значимо. Данные результаты свидетельствуют о том, что оценочные процедуры или методы, применяемые в данном исследовании, имеют высокую степень соответствия друг другу, что может быть использовано в дальнейших исследованиях и анализе данных.*

Заключение. *Разработанная шкала для долгосрочной тактики ведения больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST может применяться как эффективный инструмент для клинических экспертов. Она позволяет индивидуальный подход к каждому больному, что создаёт возможность повышения эффективности лечения, предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий и улучшения качества жизни больных в долгосрочной перспективе.*

Ключевые слова: *ОКС – острый коронарный синдром, ЭхоКГ – эхокардиография, GLS (Global Longitudinal Strain) – продольная деформация левого желудочка.*

SUMMARY

The article presents an analysis of management strategies in the long-term period after reperfusion therapy for patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEMI). The developed scale allows for the assessment of the clinical course of patients and the effectiveness of standard treatment procedures based on indicators such as clinical signs, left ventricular ejection fraction, and improvement in myocardial global longitudinal strain (GLS).

Objective. *To assess the management strategy for patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome (STEMI) during the long-term period after reperfusion therapy.*

Materials and methods. *In this study, a scoring scale was developed to evaluate patient management strategies based on three main indicators: clinical presentation, left ventricular ejection fraction, and the dynamics of global longitudinal strain (GLS). Patients were classified into groups based on favorable, intermediate, and unfavorable clinical outcomes using these indicators.*

Results. *The overall interpretation of the results shows a very good agreement between evaluators, demonstrated by a high kappa value (0.881) with significant statistical relevance. These results indicate that the assessment procedures or methods used in this study are highly consistent with each other and can be utilized in further research and data analysis.*

Conclusion. *The scale developed for managing patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome in the long-term period can serve as an effective tool for clinical experts. It enables a personalized approach for each patient, thereby improving treatment effectiveness, preventing recurrent cardiovascular events, and enhancing long-term quality of life.*

Keywords: *ACS – acute coronary syndrome, EchoCG – echocardiography, GLS (Global Longitudinal Strain) – global longitudinal strain of the left ventricle.*

KIRISH

O’tkir koronar sindrom (O’KS) ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlar butun dunyo bo’ylab yurak-qon tomir kasalliklari va o’limning asosiy sabablaridan biri bo’lib qolmoqda. Miokard perfuziyasini tiklash o’tkir miokard infarkti bilan og’rigan bemorlarni davolashda asosiy usul hisoblanadi. O’KS o’z ichiga koronar qon aylanishining buzilishi natijasida yuzaga keladigan bir qator klinik holatlarni, jumladan, nostabil stenokardiya va miokard infarktini o’z ichiga oladi. Ta’kidlash joizki, muvaffaqiyatli birlamchi reperfusion terapiya bu – bemorning to’liq tiklanishi yo’lidagi ilk qadam xolos. Bemorlarni uzoq muddatli kuzatuv va boshqaruv, ularning takror yurak - qon tomir hodisalarining ehtimolini kamaytirish va hayot sifatini yaxshilash uchun nihoyatda muhim ahamiyat kasb etadi [2, 6].

Reperfuzion terapiya o’tkazilgandan 12 oy yoki undan ko’proq vaqt davomida O’KS ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarni boshqarish taktikasini baholash kompleks yondashuvni talab qiladi. Biz ishlab chiqqan shkala uchta asosiy ko’rsatkichga asoslanadi: bemorning klinik ko’rinishi, qon otish fraktsiyasi va chap qorincha miokardining bo’ylama deformatsiyasining (GLS) ortishi. Ushbu parametrlar bemorlarni ijobiy, oraliq va noxush kechishi bo’lgan guruhlarga ajratishga yordam beradi. Holati ijobiy kechayotgan bemorlar uchun asosiy tavsiyalar optimal medikamentoz davoni tanlash va klinik holatini har yili bir marta nazorat qilishdan iboratdir. Oraliq kechishida esa, optimal medikamentoz davoning kuchaytirilishi va lozim bo’lsa qo’shimcha revaskulyarizatsiya imkoniyatini ko’rib chiqish kerak bo’ladi. Noxush kechishida bo’lsa ko’proq jiddiy yondashuvni talab qiladi, shu jumladan takror revaskulyarizatsiya, intensiv medikamentoz davoni va faol reabilitatsiyalarni talab qiladi [3, 5].

O’tkir koronar sindrom (O’KS) ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarning ahvolini baholash shkalasi klinik amaliyotda asosiy ro’l o’ynaydi. Bu shifokorlarga kasallikning og’irligini tizimli baholash, natijalarini bashorat qilish va boshqaruv taktikasini optimallashtirish imkonini beradi. Bunday o’lchovlarni ishlab chiqish va amalga oshirish keyingi terapiya yondashuvlarini standartlashtirishni va turli mutaxassislar o’rtasidagi aloqani yaxshilashni ta’minlaydi, klinik natijalarni yaxshilash va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashda muhim ro’l o’ynaydi. Ushbu vositalar shifokorlarga bemorlarning klinik ahvoli va ehtiyojlarini yaxshiroq tushinishni ta’minlab, to’g’ri qarorlar qabul qilishga imkon beradi [1].

MATERIALLAR VA USULLAR

Klinik tadqiqot Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi davlat muassasasi (RIKIATM DM) da o’tkazildi. Ushbu tadqiqot 2021-2024 yillar mobaynida, jami 200 nafar 23 yoshdan 89 yoshgacha bo’lgan “O’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan” tashhisi qo’yilgan bemorlarning ma’lumotlarini o’z ichiga oladi. Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlar amaldagi klinik ko’rsatmalarga muvofiq standart dori terapiyalarini olganlar. Barcha bemorlar shifoxona davrida 325mg/sut dozada asetilsalitsil kislotasi (ASK), 600 mg/sut dozada antiagregant (klopidogrel), 2,5-5 mg/sut dozada betta-adrenoblokator (bisoprolol), 5-10 mg/sut dozada angiotenzinga aylantiruvchi ferment ingibitorlari (AAF-ingibitori, lizinopril), 20-40 mg/sut dozada statin (rozuvastatin)larni o’z ichiga kiritgan umumqabul qilingan bazis terapiyani qabul qilishdi. Dori vositalarining dozalari va ularning foydalanish muddatli har bir bemorning individual klinik xususiyatlaridan kelib chiqqan holda tanlandi.

Barcha bemorlarga elektrokardiografik sinxronizasiya bilan ikki o’lchovli transtorakal exokardiografiya (ExoKG) hamda chap qorinchaning global bo’ylama deformasiyasini (GLS) ko’rsatkichini baholash maqsadida ikki o’lchovli spekl-treking ExoKG o’tkazildi. Spekl-treking ExoKG yuqori darajali ultratovush tizimi Philips Affiniti 70da AutoStrain texnologiyasidan foydalangan holda amalga oshirildi. Miokardning bo’ylama deformasiyasi reperfuziyadan oldin, darhol undan so’ng va 12 oy o’tgach baholandi.

1-jadval

Bemorlarning reperfuzion terapiyadan keyingi uzoq muddatli (12 oy) boshqaruv taktikasini aniqlash shkalasini tahlili

Kasallik kechishi	Ko’rsatkichlar	Ballar
	Klinik ko’rinishlar	
Ijobiy	Stenokardiya yoki yurak yetishmovchiligi belgilarining yo’qligi/minimalligi.	0
Oraliq	Stenokardiya (1-2-sinf) yoki yurak yetishmovchiligining yengil belgilari (1-2-sinf NYHA bo’yicha)	2
Noxush	Stenokardiya (3-4-sinf) yoki yurak yetishmovchiligining yaqqol belgilari (3-4-sinf NYHA bo’yicha)	5
	Chap qorincha otish fraktsiyasi:	
Ijobiy	≥ 50%	0
Oraliq	40% - 49%	2
Noxush	< 40%	5
	GLS (delta-streyn) o’sishi	
Ijobiy	4,0 va undan ortiq	0
Oraliq	3,6-4,0	1
Noxush	3,6дан kam	4
	Ijobiy kechishi	0-2
	Oraliq kechishi	3-5
	Noxush kechishi	6-14

Statistik ma’lumotlarni qayta ishlash Statistica 12.0, SPSS ва MS Excel 2019 dasturlari yordamida amalga oshirildi.

Metodologiya

Bemorlarni boshqarish taktikasini baholash uchun uchta asosiy ko’rsatkichga asoslangan shkala ishlab chiqildi: klinik ko’rinishlar, chap qorinchaning otish fraktsiyasi va global bo’ylama deformasiya (GLS)ning o’sish dinamikasi. Bu ko’rsatkichlar bo’yicha bemorlarni ijobiy, oraliq va noxush kechishi guruhlarga tasniflash, hamda muvofiq terapiya taktikasini belgilash imkonini berdi.

O’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarning reperfuzion terapiyadan keyingi uzoq muddatli (12 oy) boshqaruv taktikasini aniqlash shkalasi tahlili 1-jadvalda keltirilgan.

1-jadvaldan olingan ma’lumotlarga asoslanib boshqarish taktikasi quyidagicha:

Keltirilgan shkala natijalariga ko’ra, bemorlarni uchta asosiy guruhga bo’lib, har bir guruh uchun alohida boshqarish taktikasi ishlab chiqildi. Ijobiy kechishi (0-2 ball) guruhiga kiruvchi bemorlar eng yaxshi prognozga ega bo’lib, bu bemorlar uchun optimal medikamentoz davoni kamaytirish va klinik holat nazorati, ExoKG, jismoniy yuklamali testni yiliga bir marta o’tkazish tavsiya etiladi.

Oraliq kechishi (3-5 ball) guruhida o’rtacha xavf darajasi mavjud bo’lib, bu bemorlar uchun optimal medikamentoz davoni kuchaytirish, qo’shimcha yoki qayta revaskulyarizasiya qilish masalasini ko’rib chiqish va klinik holatni har 6 oyda nazorat qilish amalga oshiriladi.

Noxush kechishi (6-14 ball) guruhiga mansub bemorlar eng yuqori xavf guruhini tashkil etadi va ular uchun intensiv va kompleks yondashuv talab etiladi. Bu guruh uchun qayta revaskulyarizatsiya qilish (imkoniyati bo’lsa), intensiv medikamentoz davoni kuchaytirish, faol reabilitatsiya qilish, qon aylanishiga ko’maklashuvchi moslamalar implantatsiyasi masalasini ko’rib chiqish (ko’rsatmalarga asosan) va klinik holatni har 3 oyda dinamikada nazorat qilish zarur hisoblanadi.

Ishlab chiqilgan shkala o’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi tashhisi bo’lgan bemorlarida reperfuzion terapiyadan keyingi uzoq muddatli (12 oy) davrda individual yondashuvni ta’minlaydi va har bir guruh uchun belgilangan taktika bemorning xavf darajasiga mos keladi.

NATIJALAR

2-jadvalda o’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarning reperfuzion terapiyadan keyingi uzoq muddatli (12 oy) boshqaruv taktikasini aniqlash mumkin bo’lgan shkala baholandi.

2-jadval

Xaqiqiy va prognoz qilingan natijalar tahlili

Kasallik kechishi	Xaqiqiy natijalar	Prognoz qilingan natijalar
Ijobiy kechishi	41,5%	36%
Oraliq kechishi	43%	46%
Noxush kechishi	15,5%	18%

2-jadvalda haqiqiy va prognoz qilingan natijalar o’rtasidagi muvofiqlikni tahlil qilish uchun Koenning kappa usulidan qo’llanildi, bu esa baholashda yuqori darajadagi ishonchlilik va aniqlikni ta’minlash imkonini berdi. Ushbu yondashuv o’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarning boshqaruvida kompleks yondashuvning muximligini barcha bosqichlarda davolashdan tortib reabilitasiyagacha yaqqol namoyon etadi.

3-jadvalda muvofiqlik tahlili ma’lumotlari taqdim etilgan.

3-jadval

Muvofiqlik tahlili

Ko’rsatkichlar			Asimptotik o’rta kvadrat xatolika	Taxminiy Tb	Taxminiy ko’rsatkich
Muvofiqlik mezoni	Kappa	0,881	0,051	8,515	0,000
Qabul qilingan kuzatishlar soni		92			

Yuqorida keltirilgan 2-jadvalda hisoblangan kappa koeffisienti bo’yicha kuzatish va xulosalar:

1. Kappa koeffisienti (κ\kappa)

Qiymati 0,881, bu 0,81 – 1,00 diapazonida joylashgan bo’lib, juda yuqori muvofiqlik mavjudligini ko’rsatadi. Bu shunchaki tasodifiy muvofiqlik emas, balki ishonchli statistik natija ekanligini tasdiqlaydi.

2. Asimptotik standart xato (ASE)

Qiymati 0,051, bu esa kappa koeffisienti bahosining yuqori barqarorligini va ishonchliligini tasdiqlaydi.

3. Taxminiy T-statistika (TT)

Qiymati 8,515 bu yuqori ahamiyatli natija bo’lib, baho beruvchilar o’rtasidagi muvoffiqlik nol gipotezasidan sezilarli darajada yuqori ekanligini tasdiqlaydi.

4. Taxminiy ahamiyat (p-qiymat):

- p-qiymat 0,000. Bu ahamiyatlilik darajasi juda past ekanligini ko’rsatadi (odatda 0,05 yoki undan past ahamiyatlilik darajasi qabul qilinadi). Shuning uchun biz bahalovchilar o’rtasida kelishuv yo’qligidan iborat nol gipotezani ishonch bilan rad etishimiz mumkin. Ushbu natija kuzatilgan kelishuv muhimligini tasdiqlaydi.

5. Ruxsat etilgan kuzatuvlar soni:

- Ruxsat etilgan kuzatuvlar soni 92. Bu raqam tahlilda 92 ta kuzatuvdan foydalanilganligini ko’rsatadi, bu baholash uchun etarlicha katta namuna hajmi hisoblanadi.

Natijalarning umumiy talqini shuni ko’rsatadiki, baholovchilar o’rtasida juda yaxshi kelishuv mavjud bo’lib, u yuqori kappa qiymatida (0,881) va muhim statistik ahamiyatga ega. Ushbu natijalar shuni ko’rsatadiki, ushbu tadqiqotda qo’llaniladigan baholash proseduralari yoki usullari bir-biriga yuqori darajada mos keladi, bu esa keyingi tadqiqotlar va ma’lumotlarni tahlil qilishda ishlatilishi mumkin.

Munozara

Tadqiqotda Fleysning ko’p baholashli kappa-statistikasi yordamida amalga oshirilgan statistik tahlil, bemorlar boshqaruvi bo’yicha ishlab chiqilgan shkalaning yuqori ishonchliligini tasdiqladi. Kappa koeffisienti (0,881) juda yuqori darajadagi muvofiqlikni ko’rsatib, baholash jarayonida statistik xatoliklarning minimal darajasi mavjudligini bildiradi. Bu natija, shuningdek, ishlab chiqilgan boshqaruv strategiyalarining klinik amaliyotda qo’llanilishini tasdiqlaydi, chunki bunday yuqori kappa qiymati, ko’pincha, faqat muvaffaqiyatli va ishonchli vositalar yordamida erishiladi. Buning natijasida, bemorlarning klinik holatini baholash va prognozlashda ishlatiladigan metodologiyaning ilmiy asoslanganligi va natijalarining yuqori darajadagi ishonchliligi ta’minlanadi [4].

Kappa koeffisientining 0,881 ga teng bo’lishi, natijalar orasidagi aniq moslikni ko’rsatadi. Fleysning metodologiyasi, statistik tahlilning sifatini, ayniqsa, shkalalar asosida o’zgartirishlar kiritilishi va tahlilning noaniqliklarini bartaraf etishni muhim omil sifatida ko’rsatadi. Boshqa so’z bilan aytganda, yuqori kappa qiymati, baholovchilar o’rtasida kuchli kelishuvni bildiradi va ularning qarorlarini mustahkamlashga imkon beradi.Kappa koeffisientining 0,881 ga teng bo’lishi, baholovchilar o’rtasida yuqori kelishuvni ko’rsatadi va metodologiyaning sinovdan o’tganligini bildiradi. Bu, bemorlarni boshqarishda samarali ko’rsatkichlarni tanlash va klinik amaliyotga ta’sirini baholashda muhim ahamiyatga ega.

Shkalaning ishlab chiqilishi, yuqori statistik ishonchlilik bilan bemorlarni boshqarish va davolashni individual ravishda davolashda foydali ma’lumotlar beradi. Bemorlarning klinik ko’rsatkichlari, masalan, chap qorinchaning otish fraksiyasi (LVEF) va chap qorinchaning bo’ylama deformatsiyasi GLS o’zgarishlari, davolash usullarini optimallashtirishga yordam beradi.

Shuningdek, yuqori kappa koeffisienti, tahlil metodlarini takomillashtirishga va ularni boshqa klinik sohalarda qo’llashga imkon yaratadi. Ushbu metodologiya, klinik baholashni standardlashtirish va mutaxassislar o’rtasida ma’lumot almashishni yaxshilashda muhim rol o’ynaydi.

XULOSA

Ushbu tadqiqotda, reperfuzion terapiyadan keyingi uzoq muddatli boshqaruvda o’tkir koronar sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan og’rigan bemorlarni boshqarish strategiyasi tahlil qilindi. Ishlab chiqilgan shkala, bemorlarning klinik holatini, chap qorinchaning qon otish fraktsiyasi va chap qorinchaning bo’ylama deformatsiyasining o’sishini baholash asosida bemorlarni tasniflash imkonini berdi. Shkalaning natijalari yuqori statistika tahlili va yuqori kappa qiymati (0,881) bilan ishonchli va muvofiqligini tasdiqladi. Bu esa bemorlarni boshqarishning samaradorligini oshirishga va individual yondashuvni ta’minlashga imkon beradi.

Natijada, ishlab chiqilgan shkala klinik ekspertlar uchun samarali vosita sifatida xizmat qiladi, bu esa davolashni optimallashtirish, takroriy yurak-qon tomir hodisalarining oldini olish va bemorlarning uzoq muddatli hayot sifatini yaxshilashga yordam beradi. Shkala, klinik jihatdan o’ta muhim bo’lgan bemorlarni boshqarish jarayonida eng yaxshi yondashuvni belgilash imkonini beradi. Bundan tashqari, ilgari amalga oshirilgan ilmiy ishlar va statistik tahlil natijalari, mavjud boshqaruv strategiyalarini modernizatsiya qilishda qo’llaniladigan birinchi qadamlardan biri sifatida ahamiyatli ekanligini ko’rsatdi.

Bundan kelib chiqadiki, ushbu tadqiqotda ishlab chiqilgan metodologiya va ko’rsatkichlar, kelajakda yurak-qon tomir kasalliklarini boshqarish va profilaktikada muhim rol o’ynash imkoniyatiga ega.

Qisqartmalar:

O’KS – o’tkir koronor sindrom

O’KS-ST – o’tkir koronor sindrom ST segmenti ko’tarilishi bilan

ExoKG – exokardiografiya

GLS (Global Longitudinal Strain) – chap qorinchaning bo’ylama deformatsiyasi.

ADABIYOTLAR

1. Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H., Pieper K.S., Goldberg R.J., Van de Werf F., Goodman S.G., Granger C.B., Steg P.G., Gore J.M., Budaj A., Avezum A., Flather M.D., Fox K.A.; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 22. – P. 2727-2733. DOI: 10.1001/jama.291.22.2727. PMID: 15187054.
2. Gharacholou S.M., Ijioma N.N., Lennon R.J., Rihal C.S., Bell M.R., Brenes-Salazar J.A., Sandhu G.S., Gulati R., Pellikka P.A., Pollak P.M., Lane G.E., Pillai D.P., Munoz F.D., Motiei A., Singh M. Characteristics and long term outcomes of patients with acute coronary syndromes due to culprit left main coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention // Am Heart J. – 2018. – Vol. 199. – P. 156-162. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.02.012. PMID: 29754655.
3. Harjola V.P., Parissis J., Bauersachs J., Brunner-La Rocca H.P., Bueno H., Čelutkienė J., Chioncel O., Coats A.J.S., Collins S.P., de Boer R.A., Filippatos G., Gayat E., Hill L., Laine M., Lassus J., Lommi J., Masip J., Mebazaa A., Metra M., Miró Ò., Mortara A., Mueller C., Mullens W., Peacock W.F., Pentikäinen M., Piepoli M.F., Polyzogopoulou E.,

Rudiger A., Ruschitzka F., Seferovic P., Sionis A., Teerlink J.R., Thum T., Varpula M., Weinstein J.M., Yilmaz M.B. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1298-1314. DOI: 10.1002/ejhf.1831. PMID: 32347648.
4. IBM SPSS Statistics. Weighted Kappa [Электронный ресурс]. – URL: https://www.ibm.com/docs/ru/spss-statistics/saas?topic=features-weighted-kappa (дата обращения: 08.07.2025).
5. Panattoni G., Monzo L., Gugliotta M., Proietti G., Tatangelo M., Jacomelli I., Zimbardo G., Meringolo F., Fedele E., Calò L. Optimal management of patients after acute coronary syndrome // Eur Heart J Suppl. – 2023. – Vol. 25, Suppl C. – P. C84-C89. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad039. PMID: 37125273; PMCID: PMC10132559.
6. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 20. – P. e618-e651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.

УДК: 615.234-375

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСОЛАР В УЗБЕКИСТАНЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Суяров А.А., Хатамов Х.М., Киреев В.В., Очилов С.И*.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский педиатрический медицинский институт*

ХУЛОСА

Тадқиқотнинг мақсади *атопик бронхиал астма билан оғриган беморларда ксоларнинг иммунологик кўрсаткичлар ва периферик қон параметрларига таъсирини ўрганишдан иборат.*

Материаллар ва усуллари. *150 мг дозадан ксолар (Novartis, Норвегия) препаратини қабул қилган атопик бронхиал астма билан оғриган 23 нафар беморлар тадқиқотга олинди. Барча беморларда даволашдан олдин ва кейин умумий қон таҳлили, IgE ва лимфоцитлар, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95 субпопуляция кўрсаткичларини ўз ичига олган иммун статус ҳолати ўрганилди.*

Натижалар. *Нейтрофилларнинг мутлақ сонининг ишончли пасайиши ($p<0,05$) ва ЭЧТнинг камайтириш тенденцияси кузатилди. CD16 нинг нисбий ва мутлақ миқдорлари ва CD23 нинг эса нисбий миқдорининг сезиларли ($p<0,05$) камайиши аниқланди. CD23 кўрсаткикичи - бу аллергия ривожланиши ва аллергик яллиғланиш медиаторларини, шу жумладан IgE ишлаб чиқарилиши учун масъул бўлган лимфоцитларнинг кичик тури ҳисобланади.*

Хулосалар: *1. Ксолар препарати CD16 кўрсаткичининг нисбий ва мутлоқ ҳамда CD23 -нисбий миқдорларини пасайтиради.*

2. Ксоларни бир марталик юборилиши IgE миқдорининг ошишига олиб келади.

Калит сўзлар: *атопик бронхиал астма, ксолар, иммун статус, IgE, периферик қон кўрсаткичлари.*

SUMMARY

The aim of the study *was to investigate the effect of Xolair on immunological parameters and peripheral blood parameters in patients with atopic bronchial asthma.*

Materials and methods. *The study involved 23 patients with atopic bronchial asthma who were administered Xolair at a dose of 150 mg (Novartis, Norway). All patients underwent a general blood test, Ig E and immune status, including determination of the level of lymphocytes, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95, before and after treatment.*

Results. *A significant decrease in the absolute number of neutrophils ($p<0.05$) is noted, and a tendency towards a decrease in ESR is detected. A significant decrease in the relative and absolute CD16 index and the relative CD23 index is revealed. CD23 is a subtype of lymphocytes responsible for the development of allergies and producing mediators of allergic inflammation, including IgE.*

Conclusions: *1. Xolair reduces the levels of relative and absolute CD16 and relative CD23.*

2. A single administration of Xolair causes an increase of IgE levels.

Keywords: *atopic bronchial asthma, Xolair, IgE, immune status, peripheral blood parameters.*

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространённых заболеваний дыхательных путей, и её лечение, несмотря на все успехи фармакологии, представляет собой весьма трудную задачу. Частота трудно контролируемой БА в странах СНГ достигает 30% [1]. Существенный вклад в утяжеле-

ние течения БА вносит сезонная аллергия, связанная с цветением растений. Вот почему бронходилататоры, глюкокортикоиды, применённые как системно, включая ретростернальное их введение, так в виде ингаляторов, не всегда оказывают необходимый эффект в лечении БА. Учитывая тот факт, что при БА важное место занимает Ig E, повышающийся при аллергии и атопической форме БА, в настоящее время разработан генно-инженерный препарат омализумаб (Ксолар), являющийся его блокатором [1,3,4,6]. Он широко применяется в лечении различных аллергических заболеваний и атопической формы БА во всем мире, но в Узбекистане до недавнего времени практически не использовался. В силу того, что в каждой стране, ввиду её географического положения свой пейзаж аллергенов, и в первую очередь растительных, влияния Ксолара на иммунологические показатели при аллергических заболеваниях будет отличаться в зависимости от географического региона, что представляет интерес для изучения [1].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение влияния Ксолара на иммунологические показатели и показатели периферической крови у больных атопической формой БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 23 больных атопической формой БА, из них 5 мужчин. Средний возраст составил 39,35±4,73 лет, средняя продолжительность заболевания – 8,16±3,26 лет. Диагноз БА устанавливался согласно классификации GINA (2019) после клинико-инструментального обследования. Ранее эти пациенты получали различные ингаляторы, включая глюкокортикоидные, а также ретростернальную гормонотерапию. Однако ранее проводимое лечение было малоэффективным. Препарат Ксолар в дозе 150 мг (фирма Новартис, Норвегия) вводился подкожно после полного клинико-иммунологического обследования в утренние часы после еды. Всем пациентам до и после лечения выполнялся общий анализ крови, общий Ig E и иммунный статус, включающий определение уровня лимфоцитов, CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD95. Определение уровня общего Ig E проводилось ИФА-методом согласно инструкции фирмы-производителя. Повторное исследование общего анализа крови и иммунологических показателей проводилось спустя 4 недели после введения Ксолара. Контрольная группа составила 20 здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета программ Statistica 12.0. Достоверным считался показатель при значении $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены данные изменения общего анализа крови на фоне лечения Ксоларом.

Таблица 1

Влияние Ксолара на гематологические показатели

№	Показатель	До лечения	После лечения
1	Лейкоциты, 106/л	8,98±0,66	7,17±0,54
2	Нейтрофилы, 106/л	5,45±0,66	3,90±0,49*
3	Лимфоциты, 106/л	2,51±0,21	2,30±0,16
4	Моноциты, 106/л	0,51±0,04	0,45±0,04
5	Эозинофилы, 106/л	0,54±0,13	0,48±0,14
6	Базофилы, 106/л	0,03±0	0,03±0,01
7	Нейтрофилы, %	57,48±2,88	53,32±3,02
8	Лимфоциты, %	29,8±2,33	33,22±3,04
9	Моноциты, %	5,76±0,28	6,32±0,30
10	Эозинофилы, %	6,87±1,67	6,63±1,79
11	Базофилы, %	0,41±0,06	0,49±0,16
12	Эритроциты, 1012/л	4,51±0,09	4,60±0,13
13	Гемоглобин, г/л	130,43±2,61	130,44±4,36
14	Тромбоциты, 109/л	338,74±18,36	302,11±27,06
15	СОЭ, мм/ч	17,75±3,08	11,13±3,08

Примечание: *-достоверность между показателями до и после лечения.

Известно, что Омализумаб, как антитело, направленное против IgE, значительно снижает количество эозинофилов и их активность в дыхательных путях у пациентов с бронхиальной астмой, особенно у тех, кто страдает атопической астмой. Это приводит к уменьшению эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя бронхов и снижению уровня эозинофилов в мокроте. Однако влияние на эозинофилы периферической крови менее заметно, хотя было обнаружено в ряде исследований [4,5,8].

Из результатов таблицы 1 видно, что отмечается достоверное снижение абсолютного числа нейтрофилов ($p<0,05$), и обнаруживается тенденция к снижению СОЭ. Других изменений форменных элементов крови не выявлено, что вполне возможно связано с малым числом наблюдений. Снижение уровня СОЭ обусловлено влиянием Ксолара на белки, участвующие в процессе аллергического воспаления. Влияние же Ксолара на нейтрофилы более опосредовано и связано, с одной стороны, с влиянием на Ig E, оказы-

вающего определенное влияние на все клетки крови, с другой – угнетением аллергического воспаления, и как следствие, снижением этого показателя [3,4,5]. Следует отметить, что обнаруживается тенденция к снижению лейкоцитов на фоне лечения, что также связано с этим фактом. Вероятно, по мере увеличения числа наблюдений будет выявлено влияние Ксолара и на другие показатели клеточных элементов крови. Наше исследование не выявило изменения уровня эозинофилов в крови, что вероятно является нашей региональной особенностью. Следует также отметить, что показатели периферической крови существенно не отличались от значений здоровых лиц.

Далее нами изучалась динамика иммунологических показателей пациентов атопической БА. В таблице 2 приведены результаты иммунологических изменений при лечении Ксоларом.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей при лечении Ксоларом

№	показатель	до лечения	после лечения	здоровые
1	IgE, мг/л	453,12±116,89	950,89±387,78	19,51±1,7
2	Лейкоциты, 106/л	5404,35±420,17	6228,57±1353,78	6787,75±161,7
3	Лимфоциты, %	29,26±1,26	26,71±2,67	30,1±1,1
4	Лимфоциты, абс	1491,91±77,90	1535,29±225,23	2043±147
5	CD3,%	46,09±2,77*	54,14±7,13	57,5±1,6
6	CD3, абс	704,13±71,24*	883,57±236,11	1189±89
7	CD4,%	26,39±2,74*	36,43±9,23	36,2±1,03
8	CD4, абс	378,13±41,72*	559,28±203,87	752±61
9	CD8,%	18,96±1,79	17,71±2,32	22,4±1,2
10	CD8, абс	277,17±32,08*	258,43±52,67*	475±42
11	CD4/CD8	1,49±0,11	1,94±0,28	1,56±0,01
12	CD16,%	15,22±1,40*	12,0±1,65**	11,9±0,8
13	CD16, абс	227,74±28,91	166,57±15,97*,**	286±27
14	CD20,%	19,09±1,33	17,86±2,52	22,3±0,6
15	CD20, абс	273,69±18,97*	252,57±29,50*	449±37
16	CD23,%	14,09±0,91	10,0±1,43*,**	16,83±0,43
17	CD25,%	14,74±1,49*	12,57±1,06*	20,1±0,7
18	CD95,%	15,17±0,77*	15,99±1,77*	28,0±1,1

Примечание: *- достоверность между показателями и здоровыми лицами ($p<0,05$).
**- достоверность между показателями до и после лечения ($p<0,05$).

Ранее было показано, что омализумаб (Ксолар) влияет на Т-клетки при бронхиальной астме, прежде всего, снижая количества определенных подтипов Т-клеток и связанных с ними воспалительных цитокинов, а не напрямую изменяет их функцию. Так, омализумаб может приводить к снижению количества Т-клеток, экспрессирующих ГМ-КСФ, ИЛ-2 и ИЛ-13 в дыхательных путях и периферической крови. Это снижение количества Т-клеток и их медиаторов воспаления способствует общему противовоспалительному эффекту омализумаба при астме. Однако во многих случаях этого не происходит, и ряды считают, что Ксолар не влияет на Т-клетки [2,7].

Из результатов таблицы выявляется достоверное снижение относительного и абсолютного показателя CD16 и относительного показателя CD23. CD23 являются субтипом лимфоцитов, ответственных за развитие аллергии и вырабатывающих медиаторы аллергического воспаления, включая IgE. Ввиду прямого блокирующего эффекта Ксолара на синтез IgE происходит снижение уровня CD23 [2,3]. В доступной литературе данных о влиянии Ксолара (омализумаба) на CD23 авторами не найдено, что является нашей региональной особенностью.

Естественные киллеры принимают участие в различных иммунопатологических процессах, включая участие в аллергическом воспалении. Механизм влияния Ксолара на естественные киллеры не совсем ясен, и вероятно, связан с нарушением межклеточной кооперации иммунопатологического процесса в котором тесно принимает участие IgE. При этом следует отметить, что уровень относительного показателя CD16 до лечения был повышен по сравнению со здоровыми лицами, а после лечения существенно не отличался от значений здоровых лиц. Абсолютный же показатель CD16 до лечения существенно не отличался от значений здоровых лиц, а после лечения был достоверно снижен в сравнении со здоровыми лицами. Известно, что омализумаб не воздействует напрямую на NK-клетки, и лишь снижает уровень IgE, что может привести к снижению IgE-опосредованной активации других иммунных клеток, включая те, которые взаимодействуют с NK-клетками. Это может косвенно влиять на активность NK-клеток в контексте аллергического воспаления. Обнаруженное нами снижение киллерных клеток свидетельствует об определенных региональных особенностях течения атопической БА и как следствие, влиянии Ксолара на иммунологические показатели [2,3,7].

В нашем исследовании обнаруживается тенденция к повышению относительного и абсолютного показателей CD3 и CD4, и ИРИ. Эти изменения связаны с одной стороны с небольшим числом наблюдений, что пока обуславливает недостоверность полученных данных, а с другой, ввиду нарушения межклеточной кооперации, приводит к повышению как Т-лимфоцитов, так и хелперов. За счет этого факта отмечается и повышение общего пула лимфоцитов. При этом следует отметить, что после лечения отмечается повышение уровня относительного показателя CD3 до значений здоровых лиц. Схожая ситуация наблюдается и с относительным показателем CD4. Также следует отметить достоверное снижение абсолютного показателя CD8 и CD20 и относительных показателей CD25 и CD95 до и после лечения в сравнении со здоровыми лицами[1,5].

Отмечается также достоверное снижение ряда иммунологических показателей пациентов атопической формой БА до лечения в сравнении со здоровыми лицами и отсутствие достоверности после лечения. После лечения эти различия сохраняются лишь для относительного и абсолютного показателя CD16, абсолютного показателя CD20 и относительных показателей CD23, CD25 и CD95. Это свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте Ксолара.

В нашем исследовании наблюдается парадоксальная картина изменения уровня IgE- отмечается двухкратное недостоверное повышение его уровня при однократном введение Ксолара. Это обусловлено связыванием Ксолара лишь свободного IgE плазмы, и не способностью связывать IgE, связанного с рецепторами. Вот почему на фоне снижения свободного IgE происходит нарастание общего IgE [1,6]. Ранее было установлено, что снижение общего IgE происходит при длительном регулярном введении омализумаба, приводящего к постепенному истощению связанного с рецепторами IgE. В нашей работе Ксолар вводился однократно, что обусловлено как небольшим опытом его применения, так и ценой препарата, что ограничивает его использование в широкой практике. Вот почему при его однократном применении отмечено лишь клиническое улучшение БА с повышением уровня IgE. Следует также отметить, что каких-либо осложнений и побочных реакций, связанных с введением Ксолара, нами не наблюдалось.

Таким образом, Ксолар (омализумаб) оказывает влияние не только на клиническое состояние пациентов, но и оказывает влияние на некоторые иммунологические показатели крови, обладая иммунорегулирующим действием. По мере накопления данных сведения о характере влияния Ксолара на показатели крови будет дополняться.

ВЫВОДЫ:

1. Ксолар снижает уровни относительного и абсолютного показателя CD16 и относительного показателя CD23.

2. Однократное введение Ксолара вызывает повышение уровня IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Гаджиева М.К., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Паршин В.В., Чернов А.А., Белевский А.С. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжелой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94. - №3. - С. 413-419. doi: 10.26442/00403660. 2022. 03. 201437
2. Gruchalla RS, Sampson HA, Liu AH, Shreffler W, Wallace PK, Togias A, David G, Calatroni A, LeBeau P; Inner-city Asthma Consortium. Effects of omalizumab on T lymphocyte function in inner-city children with asthma. // Pediatr Allergy Immunol. 2016 May;27(3):328-31. doi: 10.1111/pai.12508.
3. Hutyrová B, Bystroň J; Czech Anti-IgE Registry collaborators. The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry. // Postepy Dermatol Alergol. 2018 Oct;35(5):510-515. doi: 10.5114/ada.2018.77243.
4. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study European Respiratory Journal 2018 51(5): 1702523; DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.02523-2017
5. Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Sánchez-Martínez JA, Jiménez-Gálvez G, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Jiménez-Morales A, Pérez-Ramírez C, Morales-García C. Impact of Omalizumab in Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study. // Pharmaceutics. 2023 Feb 4;15(2):523. doi: 10.3390/pharmaceutics15020523.
6. J. Sanchez, R. Ramirez, S. Diez, S. Sus, A. Echeniquea, M. Olivares, R. Cardona Omalizumab beyond asthma //Allergologia et Immunopathologia 2012Vol. 40, Issue 5, September–October, P. 306-315.
7. Weily Soong, Bongin Yoo, Hooman Pazwash, Cecile T.J. Howeg, Thomas B. Casale Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen Annals of Allergy, //Asthma & Immunology Vol. 127, Issue 2, August 2021, P. 223-231
8. William W. Busse, Marc Humbert, Tmirah Haselkorn, Lorena Garcia Conde, Farid Kianifard, Stephen T. Holgate Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma //Ann Allergy Asthma Immunol 124 (2020) 190e196

УДК: 615.275-616.248

ВЛИЯНИЕ ОМАЛИЗУМАБА НА СОДЕРЖАНИЕ IGE ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ЕЁ ТЕЧЕНИИ

Хатамов Х.М., Суяров А.А., Киреев В.В., Очилов С.И*.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Ташкентский педиатрический медицинский институт*

ХУЛОСА

Ушбу шарҳ омализумабнинг IgE миқдорига ва атопик бронхиал астмани кечишига таъсирини кўрсатади, омализумабни қўллашдан кейин IgE миқдорининг кўпайиши механизмини тушунтиради ва препаратнинг ножўя таъсирини таърифлайди.

Калит сўзлар: *омализумаб, бронхиал астма, IgE, ножўя таъсирлари.*

SUMMARY

This review shows the effect of omalizumab on IgE levels and the course of atopic bronchial asthma, explains the mechanism of IgE increase after administration of omalizumab, and describes the side effects of the drug.

Keywords: *omalizumab, bronchial asthma, IgE, side effects.*

Ведущая роль IgE в патогенезе атопической бронхиальной астмы (БА) известна с 50-х годов прошлого века, когда была установлена прямая зависимость между его уровнем и степенью тяжести заболеннвания. Вместе с тем, куда более сложной задачей оказался поиск лекарственных средств, способных снижать уровень IgE у больных с данной патологией. Практически сразу было установлено, что классические антигистаминные препараты всех поколений существенно не влияют на его уровень и, следовательно, не могут быть использованы для патогенетического лечения атопической формы БА. Кромолин (натрия кромогликат, интал) является лишь стабилизатором тучных клеток и тормозит выброс ими гистамина и не влияет на выработку IgE. Адреномиметики являются патогенетическими средствами, влияя на тонус гладкой мускулатуры и также не имеют отношения к IgE. Лишь глюкокортикоиды, независимо от способа применения, напрямую влияют на уровень IgE, приводя к снижению его уровня. Однако при тяжелой, трудно контролируемой БА, особенно при системном применении, развиваются различные побочные эффекты, присущие глюкокортикоидам, степень тяжести которых пропорциональна тяжести заболевания, его продолжительности и вводимой дозе глюкокортикостероидов ГКС [1].

Практически до конца 90-х годов прошлого века не существовало базисных этиопатогенентичеких средств лечения БА, в результате чего до 28-40% пациентов БА отмечалось трудно контролируемое течение заболевания, сопровождающееся частыми приступами и порой требующее применение больших доз ГКС. Во многих руководствах по пульмонологии того времени при тяжелом течении БА рекомендовалась пульс-терапия ГКС, которая приводила к временному облегчению течения заболевания, сопровождаясь снижением уровня IgE. Однако с развитием иммунологии и изучением иммунологических механизмов развития атопической формы БА стало возможным применение различных моноклональных антител к различным звеньям иммунопатогенеза БА.

Ритуксимаб – моноклональное антитело к В-клеткам (CD20) лимфоцитам, широко применяется в ревматологии в лечении ревматоидного артрита, СКВ, системных васкулитов и значительно меньше в терапии БА, а также других аутоиммунных заболеваний (язвенный колит, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, тромбоцитопеническая пурпура). Он блокирует В-клетки и нарушает тем самым межклеточную кооперацию иммунного ответа, включая выработку IgE, а также выработку некоторых цитокинов. Однако ритуксимаб имеет достаточно большое число побочных эффектов и противопоказаний, что существенно ограничивает его применение. Другим собственно этиопатогентическим препаратом является омализумаб, являющийся моноклональным антителом к IgE, напрямую снижающим его уровень [16,17].

Омализумаб - гуманизированное моноклональное антитело против IgE, созданное на основе человеческого IgG1 с каппа-легкой цепью, а связывание IgE обеспечивается участками мышиного антитела. Он используется при лечении БА и других аллергических заболеваний. В 1987 году Tanox подала свою первую патентную заявку на препарат-кандидат против IgE. Препарат был впервые одобрен в США в 2003 г, в Европейском Союзе – в 2005 г. В России первый отечественный биоаналог омализумаба был зарегистрирован в октябре 2020 года. Несмотря на то, что препарат зарегестрирован в Узбекистане, применяется он крайне ограничено как из-за высокой стоимости, так и неосведомленности широкого круга специалистов. Были получены с помощью гибридомной технологии мышиные моноклональные антитела (АТ) против участка человеческого IgE, связывающегося с Fcε1 в базофилах и в тучных клетках. Для этого чистолинейных мышей иммунизировали человеческим IgE с последующим получением гибридомных клеток, синтезирующих АТ нужной специфичности.

Затем их гуманизировали путем устранения фрагментов мышиных АТ. Здесь лишь небольшой фрагмент легких цепей моноклональных АТ, ответственный за связывание с Fc3-доменом IgE, был «вставлен» в молекулу человеческого IgG1. Это моноклональное АТ, известное в настоящее время как анти-IgE (омализумаб, Ксолар), связывается строго с участком молекулы IgE, ответственным за соединение с рецептором. Содержание мышиных аминокислотных остатков в Ксоларе составляет менее 5 % [4,6,8,10].

Препарат показан в качестве поддерживающей терапии для профилактики обострений астмы и контроля симптомов у взрослых и подростков (12 лет и старше) с умеренной и тяжелой аллергической астмой, которая не поддается адекватному контролю, несмотря на применение ингаляционных кортикостероидов. Его вводят подкожно. Взрослым и подросткам от 12 лет и старше вводится доза омализумаба 300 мг каждые 4 недели. После введения 6 доз (примерно через 6 месяцев), курс лечения прекращается. Препарат связывается с IgE и блокирует его взаимодействие с высокоаффинными FceRI-рецепторами, что предотвращает дальнейшее развитие патологического состояния. Применение у больных БА даёт заметное уменьшение FceRI-рецепторов на поверхности базофилов. В исследованиях in vitro в выделенных базофилах наблюдается выраженное снижение выброса гистамина (до 90 %). При этом свободный IgE на 96 % переходит в связанный. Общая концентрация IgE (связанного и свободного) повышается, так как образуется комплекс омализумаб-IgE, который выводится медленнее, чем свободный IgE. Поэтому на 16 неделе лечения концентрация общего IgE в 5 раз выше, чем до лечения. После отмены Ксолара увеличение общего IgE и уменьшение свободного IgE были обратимыми. Но содержание общего IgE оставалось повышенным в течение 1 года. Кохрановскими исследованиями было показано, что использование омализумаба достоверно уменьшает частоту обострений БА и снижает потребность в ингаляционных ГКС [10, 11, 13, 14, 18,19].

После введения препарат всасывается медленно. В исследованиях in vitro или in vivo не наблюдается образования преципитирующих комплексов (омализумаб + IgE), молекулярный вес которых превышает 1 млн. Da. Препарат не кумулируется при лечении БА. Печеночная элиминация IgG включает деградацию в РЭС печени и эндотелиальных клетках печени. Клиренс 1.3-3.5 мл/кг/сут (включает собственно клиренс IgG и клиренс путём специфического связывания, и образования комплексов с лигандом-мишенью, свободным IgE сыворотки крови). Увеличение массы тела пропорционально вызывает повышение клиренса. Период полувыведения препарата у больных БА составляет 26 дней, при этом интактный IgG выводится с желчью. Однако терапевтическое действие омализумаба не ограничивается лишь снижением уровня IgE. FcεR1 экспрессирован на поверхности ТК, базофилов и антиген-презентирующих дендритных клеток, тогда как FcεR2 – на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах. Это является обоснованием для применения ритуксимаба в лечении БА, являющегося блокатором В-клеток. Эти клетки играют различную роль в реакциях 1-го типа, поэтому удаление IgE из сыворотки имеет множественные последствия. Блокирование связывания IgE с FcεR1 уменьшает также экспрессию FcεR1 на базофилах на 97 %. Это соответствует сокращению числа рецепторов на 1 клетке с 240 000 до лечения до 8 600 после лечения и приводит к снижению ответа клеток на контакт с аллергеном. Снижение экспрессии FcεR1 после 6 мес. терапии омализумабом было выявлено и на тучных клетках кожи. Анти-IgE-АТ распознают связанные с мембраной IgE (mIgE) на В-клетках. Также предполагается, что снижение сывороточного IgE может быть связано в том числе и с апоптозом В-клеток, экспрессирующих mIgE. Блокирование связывания IgE с FcεR1 на дендритных клетках может снижать эффективность представления антигена Т-лимфоцитам, подавляя механизмы, способствующие хроническому воспалению бронхов через активацию Т-клеток. Омализумаб повышает уровень общего IgE, одновременно снижая уровень свободного IgE более чем на 95%. При этом происходит снижение уровня свободного IgE и IgE, связанного с FcεRI, и экспрессию FcεRI на тучных клетках, базофилах, дендритных клетках и моноцитах. Он также уменьшает инфильтрацию тканей Т- и В-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками и базофилами. Общий уровень IgE в крови повышается после первой дозы, поскольку после связывания с Ксоларом они медленнее выводятся из организма [7,8,10,11,13,15,16,17].

Основным показанием для его применения является персистирующая атопическая БА средней и тяжёлой степени, которая недостаточно контролируется применением ингаляционных ГКС, а также хроническая крапивница у пациентов с 18 лет, полипозный риносинусит у пациентов с 12 лет, пищевая аллергия.

Противопоказания для применения омализумаба являются гиперчувствительность, острый бронхоспазм, астматический статус. С осторожностью препарат вводят при почечной, печеночной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях, риске развития гельминтозов (особенно на территориях эндемичных по гельминтозам), беременности, периоде лактации. В связи с наличием в составе препарата сахарозы, также применяется с осторожностью при сахарном диабете, синдроме нарушения всасывания глюкозы-галактозы, непереносимости фруктозы, дефиците сахарозы-изомальтозы. Среди побочных реакций в детской и подростковой практике наиболее распространенными были (на ≥1% чаще у пациентов): артралгия (8%), общая боль во всем теле (7%), боль в ногах (4%), усталость (3%), головокружение (3%), переломы (2%), боль в руке (2%), зуд (2%), дер-

матит (2%) и боль в ухе (2%). У взрослых - реакции в месте введения инъекции, включая боль, отек, эритему и зуд в месте введения препарата, а также головная боль. Большинство нежелательных явлений имеют легкую или умеренную степень тяжести. В связи с чем, омализумаб применяется в педиатрической практике несколько реже, чем у взрослых [2,3,4,7].

Омализумаб продемонстрировал эффективность как в отношении атопической, так и в отношении неатопической бронхиальной астмы. Данный препарат обеспечивает снижение количества обострений, улучшение функциональных показателей (ОФВ1), а также снижение средней суточной дозы глюкокортикостероидов и даже полную их отмену [5].

Результаты исследования свидетельствуют о быстром и эффективном действии омализумаба у подавляющего большинства пациентов. Эффективность препарата составила 88,3%. При этом полное исчезновение симптомов отмечено в 70,6% случаев, в 17,7% – наблюдалось значительное их уменьшение. После 12 недель терапии омализумабом пациенты с БА значительно сократили прием ингаляционных глюкокортикостероидов. Его можно назначать в пожилом возрасте при условии проведения полной диагностики заболевания, так как не существует верхней возрастной границы к назначению данного препарата. Он облегчает течение БА независимо от возраста, но величина положительных эффектов, наблюдаемых у пожилых людей, несколько ниже, чем в других возрастных группах [5,18,19].

В ходе исследования эффективности и безопасности применения омализумаба у детей было выяснено, что из 38 детей, принявших участие в 24-недельном исследовании, 29 пациентов (76,3 %) достигли полностью или хорошо контролируемой БА по сравнению с 9 (23,7 %) пациентами в начале исследования. При другом исследовании, проведенного в Республике Башкортостан, было показано. что длительная терапия омализумабом у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой средней и тяжелой степенью позволяет повысить контроль над заболеванием и эффективность лечения. Введение омализумаба к базисной терапии тяжелой персистирующей неконтролируемой БА существенно улучшает контроль над заболеванием, уменьшает риски будущих обострений и повышает качество жизни больных детей [5].

В настоящее время установлен противовоспалительный эффект Омализумаба, уменьшающего эозинофильную инфильтрацию подслизистого слоя бронхов у пациентов с атопической БА, эозинофилию в мокроте, что коррелирует со снижением фракции выдыхаемого оксида азота на фоне биологической терапии. Омализумаб уменьшает толщину стенки бронхов, увеличивает просвет бронхов (по данным КТ-исследования), что клинически проявляется увеличением ОФВ1[9,10,12].

Таким образом, взаимодействуя с IgE, Ксолар блокирует развитие воспалительного процесса при атопической БА в самом его начале, что значительно улучшает возможность лечения БА. Это значимо у пациентов с тяжелой персистирующей БА, не контролируемой приемом высоких доз ингаляционных ГКС. Он эффективно снижает количество обострений БА, обращений за экстренной помощью, улучшает показатели проходимости бронхов и снижает потребность в ГКС, что способствует достижению контроля БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дышать свободно – это возможно! Как помочь пациентам с бронхиальной астмой и полипозным риносинуситом? Мат. конф. //Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 991–998. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201050
2. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Белевский А.С., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Омализумаб и модификация естественного течения бронхиальной астмы. // Медицинский совет. 2021;(16):17–25. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-17-25.
3. Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Чучалин А.Г., Пашкова Т.Л. Оценка эффективности и безопасности омализумаба в комплексной терапии больных с тяжелой неконтролируемой атопической бронхиальной астмой в течение 12 месяцев наблюдения// Пульмонология 2009.- №3.- С.75-80.
4. Стрельцов Е.А., Демидов В.С., Цой Л.В., Коровина М.Э., Разыщикова Н.М., Каржауова А.Е. Безопасность и эффективность применения Омализумаба при бронхиальной астме. // Медицинский вестник Юга России. 2019; 10(2):6-12. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-2-6-12
5. Самигуллина Н.В., Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р. Опыт применения омализумаба в терапии атопической неконтролируемой бронхиальной астмы средней и тяжелой степени у детей в Республике Башкортостан //Медицинский вестник Башкортостана. 2022.-Том 17.- № 2 (98).- С.5-13.
6. Donald D.W. Asthma and therapeutics: recombinant therapies in asthma. // Allergy// Asthma Clin Immunol. – 2005. – Vol.1(1). – P.34- 41. https://doi.org/ 10.1186/1710-1492-1-1-34
7. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma. //Front Pharmacol. 2022 Mar 10;13:839011. doi: 10.3389 / fphar.2022.839011.
8. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. // J. Allergy Clin. Immunol. 2005 Mar;115(3):459-65. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053. PMID: 15753888.
9. Hutyrová B. Bystroň J. The effect of omalizum-

ab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry Postepy //Dermatol Alergol 2018 Jul 19;35(5):510–515.
10. Jian-Xiong Li, Li-Chao Fan, Man-Hui Li, Wei-Jun Cao, Jin-Fu Xu Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature // Respiratory Medicine 2017 Volume. – 122, January, P. 33-42.
11. Kim S. Treatment of asthma and eosinophilic allergic diseases using biological products. //Journal of the Korean Medical Association 2023.-66:9, 523-531
12. J. A. Kroes, S. Wilhelm Zielhuis, A.-N. van der Meer, K. de Jong, E. Nico van Roon, A. ten Brinke. Optimizing omalizumab dosing in severe asthma – the exploration of therapeutic drug monitoring // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 2021 Vol. 9, Issue 3, P. 1408-1410.e1
13. Lee JH, Lee HY, Jung CG, Ban GY, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Therapeutic Effect of Omalizumab in Severe Asthma: A Real-World Study in Korea. //Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Mar;10(2):121-130. doi: 10.4168/aair.2018
14. Melscoet L. Khayath N., Migueres N., Goltzene M.-A., Meyer N., de Blay F. Severe non-atopic asthma: omalizumab can reduce severe asthma exacerbations. //Journal of Asthma 2023 60:5, 881-889
15. Menzella F., Just J., Schwab Sauerbeck I., Mailaender C., Saccheri F, Thonnelier C., Jaumont X., Mala L. Omalizumab for the treatment of patients with severe allergic asthma with immunoglobulin E levels above >1500 IU/mL //World Allergy Organization Journal 2023.-Vol. 16, Issue 6, 100787
16. Nenasheva N. M., Kurbacheva O. M., Fedenko E. S. The past, present, and future of anti-IgE therapy. // Russian Journal of Allergy 2025 22:2, 226-232.
17. T. Pitre, T. Jassal, A. Angjeli, V. Jarabana, S. Nannapaneni, A. Umair, M. Hussain, G. Leung, S. Kirsh, J. Su, K. Desai, J. Coyne, S. Mohan, D. Zeraatkar. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma. // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2023. - 130:5, 595-606.
18. Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Sánchez-Martínez JA, Jiménez-Gálvez G, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, Jiménez-Morales A, Pérez-Ramírez C, Morales-García C. Impact of Omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma and possible predictive biomarkers of response: A Real-Life Study. //Pharmaceutics. 2023 Feb 4;15(2):523. doi: 10.3390 /pharmaceutics 15020523
19. Tugba Onalan, Fatih Colkesen, Fatma Arzu Akkus, Mehmet Emin Gerek, Filiz Sadi Aykan, Sevket Arslan. Biologic treatment discontinuation in severe asthma: A real-life study on factors influencing clinical remission and physician decision-making. // Allergy and Asthma Proceedings. 2025. – 46:4, 287-295.

УДК: 616.24-007

ВЛИЯНИЕ КУМУЛЯТИВНОГО ТАБАЧНОГО СТАЖА НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

Хамидуллаева Н.А., Арипова Т.У., Хамидуллаев М.Ш.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Maqsad. *Tadqiqot O’SOK bemorlarida kumulyativ tamaki ta’sirining (pachka-yil hisobida) klinik, funksional va yallig’lanish ko’rsatkichlariga ta’sirini baholashga qaratilgan.*

Material va usullar. *51ta O’SOK bemor ishtirokida tadqiqot o’tkazildi. Tamaki iste’mol tarixi, spirometriya, yallig’lanish markerlari va klinik simptomlar baholandi.*

Natijalar. *40 pachka-yildan ortiq tamaki ta’siri bo’lgan bemorlarda OFV1/ ZhYEL sezilarli pasaygan (−7.7%, p = 0.031) va fibrinogen miqdori oshgan (3.23 ± 0.65 g/L va 2.96 ± 0.63 g/L).*

Xulosa. *40 pachka-yildan ortiq tamaki ta’siri O’SOK da obstruksiyani va tizimli yallig’lanishni kuchaytiradi.*

Kalit so’zlar: *O’SOK, chekish, pachka-yil, spirometriya, yallig’lanish.*

SUMMARY

Objective. *This study aimed to evaluate the influence of cumulative tobacco exposure (measured in pack-years) on clinical, functional, and inflammatory parameters in patients with COPD.*

Materials and methods. *A cross-sectional observational study included 51 COPD patients. Data collection comprised smoking history, spirometry, inflammatory markers, and symptom assessment.*

Results. *Patients with >40 pack-years had significantly lower FEV1/FVC (−7.7%, p = 0.031) and elevated fibrinogen levels (3.23 ± 0.65 g/L vs. 2.96 ± 0.63 g/L).*

Conclusions: *Cumulative tobacco exposure >40 pack-years exacerbates airway obstruction and systemic inflammation in COPD.*

Keywords: *COPD, smoking, pack-years, spirometry, inflammation.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое традиционно связывают с воздействием вредных частиц или газов, прежде всего табачного дыма. ХОБЛ остаётся одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидности и смертности в мире. По данным ВОЗ и Глобального исследования бремени болезней-2021 (GBD-2021), на неё приходится около 213 млн случаев, 3,7 млн смертей и 79,8 млн потерянных лет жизни (DALYs) [1]. Прогнозируется, что к 2050 г. ХОБЛ останется третьей ведущей причиной летального исхода. Распространённость заболевания, по данным BMC-Public Health-2024, достигает 12,6 % среди лиц старше 40 лет по критерию FR (фиксированное соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7) и 7,4 % – по критерию LLN (нижняя граница нормы) [2]. Основным фактором риска ХОБЛ является активное курение, однако вклад в развитие заболевания вносят также загрязнение воздуха, профессиональные вредности и биомасса [3]. Современный обзор GOLD-2024 (Глобальная инициатива по ХОБЛ) подчеркивает значимость как табачной экспозиции, так и газов и аэрозолей, таких как, дым от лесных пожаров [4].

Вопрос о качественной стратификации курения остаётся актуальным: крупные когорты COPDGene и EPISCAN-II показали, что продолжительность курения может давать более чёткое предсказание функции лёгких, чем традиционный показатель пачко-годы (pack-years) [5, 6]. Так, в крупномасштабном когортном исследовании COPDGene (n = 10 187) было показано, что продолжительность курения оказывает более сильное влияние на тяжесть бронхообструкции, выраженность эмфиземы и функциональные показатели (ОФВ1, 6-минутная ходьба, SGRQ), чем традиционный показатель пачка-годы [5]. Аналогичные результаты получены в испанском популяционном исследовании EPISCAN-II (n = 9092): риск ХОБЛ возрастал при длительности курения ≥50 лет и стаже ≥29 пачко-годы независимо от интенсивности курения [6]. Изучение воспалительных механизмов показало, что как текущий статус курильщика, так и совокупный табачный стаж коррелируют с параметрами воспаления дыхательных путей – нейтрофильным воспалением, повышением уровней IL-8 и макрофагальной инфильтрацией [7]. При этом у бывших курильщиков после 3,5 лет отказа от курения наблюдается достоверное снижение числа $CD8^+$-лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов, что может указывать на постепенное восстановление иммунного гомеостаза [8]. В исследовании Copenhagen City Heart Study (n = 6098) установлено, что даже при относительно низком табачном стаже (<10 пачко-лет) уровень заболеваемости и смертности от ХОБЛ остаётся высоким – через 5 лет у 23 % участников с таким стажем развилась ХОБЛ, а при ≥40 пачко-лет – 39 % [9]. Наконец, в 12-летнем китайском когортном исследовании было показано, что увеличение кумулятивного табачного воздействия (как активного, так и пассивного) сопровождается системной активацией провоспалительных путей ещё до появления клинических признаков ХОБЛ [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлся всесторонний анализ связи между кумулятивным табачным стажем (в пачко-годах) с клинико-функциональными и лабораторными показателями у пациентов с ХОБЛ с учётом современных рекомендаций Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD-2024) и международных эпидемиологических данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В кросс-секционное обсервационное исследование включены 51 пациент с верифицированным диагнозом ХОБЛ, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении РСНПМЦФ и П в период с декабря 2024 по март 2025 года. Диагноз устанавливался в соответствии с актуальными критериями GOLD (2024). Критерии включения: подтвержденный диагноз ХОБЛ стадий GOLD 1-4, возраст старше 40 лет, наличие информированного согласия. Критерии исключения: наличие бронхиальной астмы, активных онкологических заболеваний, тяжелой сердечной недостаточности (III-IV ФК по NYHA), острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Все пациенты прошли комплексное клинико-функциональное обследование, включающее сбор анамнестических данных (стаж курения, интенсивность курения (пачко-годы), текущий статус курения и др.), оценку клинических симптомов (степень одышки по шкале mMRC, оценку качества жизни по опроснику CAT), антропометрические измерения (рост, вес с расчетом ИМТ), исследование функции внешнего дыхания, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, коагулограмма). Спирометрические исследования проводились по стандартам ATS/ERS (2005), с использованием критериев повторяемости и приемлемости, рекомендованных для оценки функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ.

Группировка пациентов по величине кумулятивного табачного стажа проводилась согласно литературным данным, где заядлым курением считается потребление табака в объеме >40 пачко-лет [11]. Это пороговое значение ранее использовалось в эпидемиологических исследованиях как фактор повышенного риска выраженных бронхообструктивных нарушений.

Для обработки клинических данных пациентов с ХОБЛ был применен комплекс современных статистических методов, соответствующий характеру исследуемых показателей и задачам исследования. Все расчеты выполнялись с использованием статистической программы JASP (версия 0.19.3). Уровень ста-

тистической значимости для всех тестов принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемая группа состояла из 49 мужчин (96,1%) и 2 женщин (3,9%) со средним возрастом 69,5±6,9 лет. Распределение по стадиям GOLD составило GOLD II - 4 пациента (7,8%), GOLD III - 15 пациентов (29,4%), GOLD IV - 32 пациента (62,7%). Средний индекс массы тела составил 24,8±5,1 кг/м² (от 14,7 до 39,4 кг/м²). Средний стаж курения - 37,4±17,4 года (от 0 до 67 лет), при этом кумулятивный индекс курения составил 51,8±48,6 пачко-лет (от 0 до 270 пачко-лет). Среднее количество обострений в год - 1,9±0,6.

Дополнительная стратификация внутри основных подгрупп проводилась по: степени тяжести (GOLD 2-4), частоте обострений (редкие <2/год, частые ≥2/год), наличию факторов риска (курение, наследственность, профессиональная вредность), кумулятивному табачному стажу (<40 и >40 пачко-лет), статусу курения (активный курильщик, бросивший курить).

Данные о распределении пациентов по стадиям GOLD с указанием ключевых клинических характеристик представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики пациентов в зависимости от стадии GOLD

Параметр	GOLD 2 (n=4)	GOLD 3 (n=15)	GOLD 4 (n=32)	p-значение
Возраст (лет)	68.5±7.2	70.1±6.8	69.2±7.0	0.842
ИМТ (кг/м²)	25.2±4.8	25.0±5.3	24.6±5.2	0.913
Стаж курения (лет)	35.8±16.2	36.5±17.1	38.0±18.0	0.781
ОФВ1% от должного	52.3±3.1	34.7±4.8	21.5±5.2	<0.001*
Количество обострений/год	1.5±0.6	1.9±0.5	2.1±0.7	0.023*

Таблица 1 демонстрирует ожидаемую прогрессию клинических показателей по мере увеличения стадии GOLD. Особенно выражены различия по функциональным параметрам (ОФВ1%). При этом между группами не выявлено значимых различий по демографическим характеристикам и стажу курения.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от количества присутствующих факторов риска ХОБЛ, таких как активное курение, наличие наследственности по бронхолегочным патологиям и профессиональной вредности. При этом лица с 1 фактором риска вошли в первую группу (n=11), с 2 факторами – во вторую группу (n=19) и с 3 факторами – в третью группу (n=21). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика групп по количеству факторов риска ХОБЛ

Параметр	Группа1 (n=11)	Группа2 (n=19)	Группа3 (n=21)	p-значение
Определение группы	Только курение	Два фактора*	Все три фактора**	-
Возраст (лет)	68.2±6.5	69.8±7.1	70.1±7.3	0.712
Стаж курения (лет)	35.2±15.8	37.1±16.9	39.4±18.7	0.453
ОФВ1% от должного	31.5±9.8	26.3±10.1	24.1±11.2	0.038*
Частота обострений/год	1.7±0.5	2.0±0.6	2.2±0.7	0.047*

Примечание: *комбинации: курение+наследственность (n=9), курение+профвредность (n=7), наследственность+профвредность (n=3); **курение + наследственность + профессиональная вредность

При этом очевидно, что с увеличением количества факторов риска ХОБЛ наблюдается прогрессирующее ухудшение показателей: снижение ОФВ1% от 31.5% (1 фактор) до 24.1% (3 фактора), рост частоты обострений с 1.7 до 2.2 в год. Также следует отметить, что возраст и стаж курения не показал статистически значимых различий между группами. Средний стаж курения во всех группах превышал 35 лет.

Результаты U-критерия Манна-Уитни для сравнения пациентов с разным кумулятивным стажем курения представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Сравнение показателей между группами с разным кумулятивным стажем курения

Параметр	<40 пачко-лет (n=18)	>40 пачко-лет (n=26)	U-критерий	p-значение
Фибриноген (г/л)	2.956±0.633	3.225±0.646	172.500	0.145
ОФВ1 (л)	0.819±0.328	0.735±0.312	307.000	0.332
ОФВ1/ЖЕЛ (%)	54.641±15.541	46.912±13.664	376.500	0.031*
mMRC (баллы)	2.429±0.746	2.926±0.917	202.500	0.076

Из данных таблицы 3 видно, что у пациентов с кумулятивным стажем >40 пачек/лет наблюдается статистически значимое снижение показателя ОФВ1/ЖЕЛ (p=0.031), что свидетельствует о более выра-

женной обструкции дыхательных путей. Также отмечается тенденция к повышению уровня фибриногена и более выраженной одышке (по шкале mMRC) в этой группе, хотя эти различия не достигли статистической значимости.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило установить следующие ключевые положения:

1. Кумулятивный табачный стаж >40 пачко-лет ассоциирован с более выраженными обструктивными нарушениями (снижение ОФВ1/ФЖЕЛ на 7,7%) и тенденцией к гиперкоагуляции (повышение фибриногена на 0,27 г/л)

2. Комплексное обследование, включающее спирометрию, оценку маркеров воспаления и показателей коагуляции, позволяет более точно стратифицировать риски у пациентов с ХОБЛ

Полученные данные подчеркивают необходимость учета не только текущего статуса курения, но и кумулятивного табачного стажа при оценке тяжести ХОБЛ, а также перспективы дальнейших исследований для разработки персонализированных алгоритмов ведения пациентов с учетом статуса курения и кумулятивного табачного стажа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreeva E, Pokhasnikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kozlov A, Kuznetsova O, Degryse JM. Inflammatory parameters and pulmonary biomarkers in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Journal of Thoracic Disease. 2021;13(8):4812–4829. DOI:10.21037/jtd-20-1580.
2. Aramburu A, Rodriguez LM, García-Río F, Soriano JB; EPISCANII Study Group. Tobacco patterns and risk of COPD: EPISCANII crosssectional study. Arch Bronconeumol. 2023;59(10):752–760. DOI:10.1016/j.arbres.2023.04.008.
3. Estimating global prevalence of COPD: a meta-analysis. BMC Public Health. 2024;24:402–418. DOI:10.1186/s12889-024-XXXX-X.
4. GBD 2021. Global, regional, and national burden of COPD: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. Respiratory Research. 2024;25:101–119. DOI:10.1186/s12931-024-01901-2.
5. GOLD 2024 Report: Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2024. p.1–180. https://goldcopd.org/
6. Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, Snoeijer E, ten Hacken NH, Kauffman HF, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD: GLUCOLD Study. Thorax. 2005;61(2):115–121. DOI:10.1136/thorax.2005.031492.
7. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Mortensen EL, Andreasen AH, Nordestgaard BG. Low smoking exposure and COPD risk: Copenhagen City Heart Study (n = 6098). European Respiratory Journal. 2024; in press.
8. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Lynch DA, Beaty TH, Silverman EK, et al. Smoking duration alone provides stronger risk estimates of COPD than pack-years. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(12):1541–1549. DOI:10.1164/rccm.201706-1274OC.
9. Willemse BW, Postma DS, Timens W, Ten Hacken NH, Rutgers B, Hiemstra PS. Association of current smoking with airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. Respir Res. 2005;6:38–46. DOI:10.1186/1465-9921-6-38.
10. Zhou Y, Yu S, Yang A, Zhao L, Chen J, Wang F, et al. The role of active and passive smoking in COPD and systemic inflammation: 12-year Chinese cohort. J Epidemiol Glob Health. 2024;14(2):123–134. DOI:10.2991/jegh.k.240106.001.
11. Air pollution and COPD: GOLD 2023 committee report. Eur Respir J. 2023;62(4):200–223. DOI:10.1183/13993003.01678-2023.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.441-008.64: 616.12-008.3/.3 - 085

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ГИПЕРТИРЕОЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНАХ С ДЕФИЦИТОМ ЙОДА: КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Абдикадирова Т.Ш.[1], Алиева А.В.[2], Тригулова Р.Х.[3], Насирова Х.К.[1]
[1]Ташкентский педиатрический медицинский институт,
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

XULOSA

Amiodaron- indutsirlangan gipertireoz (AIG) ayniqsa yod tanqisligi bo‘lgan hududlarda yashovchi bemorlarda antiaritmik terapiyaning eng muhim asoratlaridan biri hisoblanadi. Amiodaron molekulasidagi yodning ortiqcha miqdori qalqon simon bezning yashirin yoki aniq patologiyalari fonida, ayniqsa boshlang‘ich yod yetishmovchiligi bo‘lgan odamlarda tireotoksikoz rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Bu holat yurak- qon tomirlariga sezilarli ta’sir ko‘rsatish bilan birga keladi.

***Tadqiqotning maqsadi** yod tanqisligi mintaqalaridan bo‘lgan bemorlarda AIGning klinik xususiyatlari va kardiologik oqibatlarini o‘rganish, AIG turlarini tashhislash, farqlash va davolash taktikasini tanlashdan iborat.*

***Natijalar.** AIGni o‘z vaqtida aniqlash, asoratlar xavfini kamaytirish va kardiologik bemorlarni davolashni optimallashtirishga yordam beradi.*

***Kalit so’zlar:** Amiodaron, gipertireoz, yod tanqisligi, tireotoksikoz, kardiologik asoratlar, antiaritmik terapiya, qalqonsimon bez disfunksiyasi.*

SUMMARY

Amiodarone-induced hyperthyroidism (AIH) is one of the most significant complications of antiarrhythmic therapy, particularly in patients living in iodine-deficient regions. The excess iodine contained in the amiodarone molecule can trigger the development of thyrotoxicosis in the presence of latent or overt thyroid disorders, especially in individuals with pre-existing iodine deficiency. This condition exerts a pronounced impact on the cardiovascular system, worsening the underlying cardiac disease and increasing the risk of arrhythmias, heart failure, and mortality.

***The aim of this study** is to examine the clinical characteristics and cardiological consequences of AIH in patients from iodine-deficient areas, with a focus on diagnosis, differentiation of AIH subtypes, and therapeutic strategy selection.*

***The results** may contribute to timely identification of AIH, reduction of complication risks, and optimization of the management of cardiac patients.*

***Keywords:** Amiodarone, hyperthyroidism, iodine deficiency, thyrotoxicosis, cardiac complications, antiarrhythmic therapy, thyroid dysfunction.*

Амиодарон – антиаритмический препарат, который применяют для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий. Молекула амиодарона сходна по структуре с молекулой тироксина и содержит два атома йода. Амиодарон и его основной активный метаболит дезэтиламиодарон оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы (ЩЖ). Его использование сопряжено с риском развития нарушений функции щитовидной железы, в том числе амиодарон-индуцированного гипертиреоза (АИГ) [1,9].

Амиодарон – индуцированный гипертиреоз (АИГ) представляет собой значимое осложнение антиаритмической терапии, особенно у пациентов, проживающих в йоддефицитных регионах. Несмотря на реализацию государственной программы йодной профилактики, в некоторых эндемичных зонах, включая Приаралье, сохраняются случаи тиреоидной дисфункции, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью щитовидной железы к резкой йодной нагрузке. Избыток йода в молекуле амиодарона способен спровоцировать тиреотоксикоз, особенно в условиях компенсаторной нестабильности

щитовидной железы. Учитывая влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему, особенно у лиц с хронической сердечной патологией, изучение клинико-гормональных и функциональных кардиологических изменений на фоне АИГ является актуальной задачей [2,3].

Для постановки диагноза важно проведение гормональных исследований и методов визуализации, что также помогает разграничить два основных типа тиреотоксикоза, вызванного амиодароном: Тип 1 – чрезмерная продукция гормонов, Тип 2 – разрушительный тиреоидит [7].

В ретроспективном анализе [5,6] было выявлено, что тип 2 тиреотоксикоза встречается чаще в регионах с йодным дефицитом (до 24%).

Своевременная диагностика и адекватное лечение критически важны, так как гипертиреоз, вызванный амиодароном, может серьёзно ухудшить сердечно-сосудистое здоровье пациента.

В отношении эффективности лечения глюкокортикоиды показали лучшую эффективность, чем тионамиды, при тиреотоксикозе, вызванном разрушительным тиреоидитом [4,8].

Эти данные подчеркивают важность мониторинга и своевременной коррекции терапии, особенно в регионах с дефицитом йода. Учитывая высокую распространённость йододефицита в ряде регионов, включая Приаралье, исследование клинико-кардиологических проявлений АИГ в этих условиях приобретает особую значимость для практикующих врачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинико-кардиологические особенности течения амиодарон-индуцированного гипертиреоза у пациентов, проживающих в условиях йодного дефицита, и оценить динамику клинико-лабораторных показателей на фоне проводимой тиреостатической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты были отобраны из общей группы из 102 больных с различными нарушениями ритма сердца, проходивших лечение и наблюдение в кардиологическом отделении. Из этого числа только 8 пациентов (средний возраст 50,1 ± 11,2 лет), проживающих в регионе Приаралья, получали терапию амиодароном по жизненным показаниям. У этих восьми больных впоследствии был диагностирован амиодарон-индуцированный гипертиреоз (АИГ), развившийся на фоне длительного (более 6 месяцев) приёма препарата. Амиодарон назначался в связи с наличием жизнеугрожающих форм аритмий, включая фибрилляцию предсердий и желудочковые тахикардии, возникавшие на фоне ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. У всех пациентов до начала лечения амиодароном уровень тиреотропного гормона (ТТГ) находился в пределах референсных значений, клинических признаков гипертиреоза не выявлялось, что позволяет с высокой вероятностью исключить наличие исходной тиреоидной патологии и рассматривать выявленные нарушения функции щитовидной железы как индуцированные действием препарата.

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее оценку гормонального профиля (свободный тироксин (Т4св), общий трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тиреоперокисидазе и тиреоглобулину (АТ к ТПО и ТГ)), ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, стандартную электрокардиографию покоя (ЭКГ) и холтеровское мониторирование (ХМ) до начала и через 6 мес. терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты изначально находились в состоянии гипертиреоза, вызванного приёмом амиодарона (амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, АИТ). Через 6 месяцев терапии тиреостатиками произошли значительные изменения гормонального профиля, влияющие на метаболизм, сердечно-сосудистую систему и эхокардиографические показатели.

На момент включения средний уровень ТТГ составлял 0,15±0,07 мкМЕ/мл, свободного Т4 – 3,55±0,41 нг/дл. Максимальная ЧСС достигала 162,88±40,85 ударов в минуту что указывает на выраженную тахикардию. Это типично для тиреотоксикоза, поскольку избыток тиреоидных гормонов усиливает симпатическую активность. (Рис.)

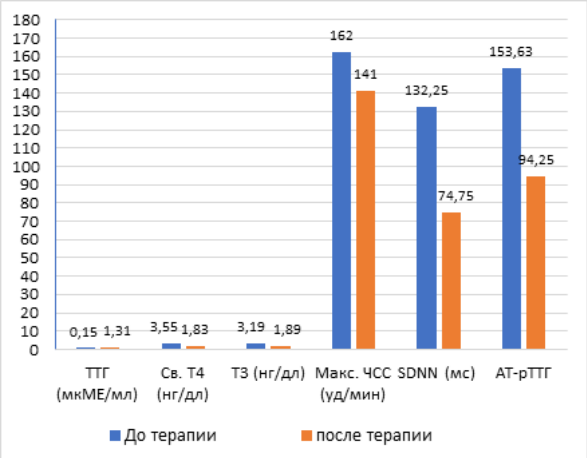
Через 6 месяцев терапии тиамазолом уровень ТТГ повысился до 1,31±0,31 мкМЕ/мл (p=0,007), свободный Т4 снизился до 1,83±0,19 нг/дл (p <0,0001). Уровень Т3 (трийодтиронина) снизился с 3,19±0,66 нг/дл до 1,89±0,32 нг/дл (p <0,001), что подтверждает подавление тиреоидной активности после терапии тиреостатиками и переход из состояния гипертиреоза в сторону эутиреоза. Однако следует учитывать, что даже при нормализации ТТГ и Т4 уровень Т3 может колебаться, особенно в условиях стресса или метаболических нарушений.

Снижение уровня антител к рецептору ТТГ с 153,63±22,6 до 94,25±7,1 (p <0,001) может свидетельствовать об уменьшении аутоиммунного компонента тиреотоксикоза или об уменьшении воспаления в щитовидной железе.

Данные изменения указывают на успешное подавление гипертиреоза, однако возможен переход в медикаментозно индуцированный гипотиреоз, требующий дальнейшего наблюдения.

В ходе суточного мониторирования ЭКГ проводилась автоматическая детекция комплексов QRS и расчет интервалов NN (интервалов между последовательными нормальными сердечными циклами, обусловленными активностью синусового узла), что позволило количественно оценить вариабельность сердечного ритма. Были рассчитаны ключевые временные параметры, в том числе среднее значение

NN-интервалов, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), диапазон колебаний NN-интервалов, а также различия между дневными и ночными значениями ЧСС.



Динамика гормональных и кардиологических показателей у пациентов с амиодарон-индуцированным гипертиреозом на фоне тиреостатической терапии.

Особое внимание было уделено анализу показателя SDNN – стандартного отклонения всех NN-интервалов за период регистрации, который является интегральной характеристикой общей вариабельности сердечного ритма и отражает суммарное влияние симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. Согласно полученным данным, исходное значение SDNN у пациентов составило 132,25 ± 48,33 мс, что соответствует нормальному уровню вегетативной регуляции на момент начала наблюдения.

Индекс SDNN (Standard Deviation of NN intervals) отражает общее состояние автономной регуляции сердечного ритма и является важным индикатором вариабельности сердечного ритма. После проведения курса терапии было зафиксировано достоверное снижение показателя SDNN, который составил 74,75 ± 26,41 мс, что свидетельствует о снижении общей вариабельности сердечного ритма. Данное изменение может указывать на уменьшение адаптационного резерва вегетативной нервной системы и преобладание симпатического влияния на фоне лечения.

Уменьшение значений SDNN после терапии возможно связано с реакцией сердечно-сосудистой системы на нормализацию тиреоидного статуса, а также с изменением баланса симпатической и парасимпатической активности. Эти данные отражают необходимость дальнейшего наблюдения за состоянием вегетативной регуляции у пациентов с АИТ даже после достижения эндокринологической стабилизации.

Максимальная ЧСС через 6 месяцев лечения составила 141,25±18,8 ударов в минуту (p=0,039), что говорит о снижении выраженности гиперсимпатикотонии, характерной для тиреотоксикоза. Замедление ЧСС свидетельствует о регрессии тахикардии и уменьшении симпатической стимуляции, что является ожидаемым результатом терапии тиреостатиками.

При этом минимальная и средняя ЧСС изменились незначительно, что свидетельствует о частичной стабилизации состояния, однако тахикардия сохраняется. Это может быть связано с остаточным действием гормонов, наличием функциональной автономии щитовидной железы или повышенной чувствительностью сердечно-сосудистой системы к катехоламинам. Также возможен вклад повышенной тревожности или вегетативной дисфункции. Такое изменение требует дополнительного клинического анализа и, возможно, коррекции образа жизни или применения методов немедикаментозной реабилитации.

Полученные данные демонстрируют выраженное клинико-гормональное улучшение у пациентов с АИТ после курса терапии. Основные гормональные показатели (ТТГ, Т4, Т3) пришли к физиологическим значениям, что свидетельствует о восстановлении гормонального гомеостаза и снижении тиреотоксического влияния на организм. Однако сохраняющаяся тахикардия и снижение вариабельности сердечного ритма указывают на необходимость дальнейшего мониторинга и, возможно, включения кардиотропной или вегетокорректирующей терапии в реабилитационную программу. Полученные результаты подтверждают, что показатель SDNN является чувствительным маркером вегетативной дисфункции и может использоваться для оценки влияния проводимой терапии на регуляцию сердечного ритма у пациентов с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

Таким образом, несмотря на малую выборку, исследование демонстрирует стойкую клинико-гормональную и электрофизиологическую динамику у пациентов с АИГ. Полученные данные указывают на важность совместного ведения таких пациентов кардиологом и эндокринологом, особенно в эндемичных по йододефициту регионах, где йодная профилактика не гарантирует абсолютной защиты от развития йод-индуцированной тиреоидной дисфунк-

ции. Назначение амиодарона в исследуемой группе пациентов было оправдано с точки зрения тяжести и прогноза основного кардиологического заболевания, а развитие АИГ подтверждает необходимость регулярного контроля функции щитовидной железы при длительной антиаритмической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амиодарон-индуцированный гипертиреоз требует пристального внимания как эндокринологов, так и кардиологов. Проведённое исследование показало, что применение тиреостатиков на фоне отмены амиодарона позволяет достичь значительного клинического и гормонального улучшения. Существенное снижение уровня ТТГ, свободного Т4 и антител к рецептору ТТГ сопровождается уменьшением максимальной частоты сердечных сокращений и нормализацией ритма сердца. Однако снижение вариабельности ритма (SDNN) даже после терапии требует дальнейшего наблюдения, особенно в свете возможного увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений. Своевременная диагностика и адекватная терапия АИГ позволяют не только стабилизировать гормональный фон, но и значительно улучшить прогноз у пациентов с сердечными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №2. – С. 63–71.
2. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L., et al. European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. Eur Thyroid J. 2018;7(2):55–66. https://doi.org/10.1159/000486957
3. Benjamens S., Dullaart R.P.F., Sluiter W.J., et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. Eur J Endocrinol. 2017;177(1):9–14. https://doi.org/10.1530/EJE-17-0018
4. García A.L., Benito J.M., López C.P. Clinical implications of thyroid dysfunction in patients receiving chronic amiodarone therapy: a prospective study. Arch Endocrinol Metab. 2020;64(4):425–432. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000259
5. Gencer B., Tzourio C., Meune C., et al. Thyroid dysfunction and cardiovascular risk: update. Eur Heart J. 2021;42(31):2805–2812. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab181
6. Pujol A., Faloia L., Gómez A., et al. Comparative outcomes of type 1 vs. type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a multicenter cohort study. Endocrine. 2023;81(3):645–653. https://doi.org/10.1007/s12020-023-03235-2
7. Rendl G., Mayr A., Schmid C., et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: diagnostic and therapeutic challenges. J Clin Med. 2022;11(12):3271. https://doi.org/10.3390/jcm11123271
8. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. 2020 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2020;30(4):479–563. https://doi.org/10.1089/thy.2019.0416
9. Zhong B., Wang Y., Zhang G., Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review. Cardiology. 2016;134(3):366–371. https://doi.org/10.1159/000444578

УЎК: 57.083.3; 616.441

ҚАЛҚОНСИМОН БЕЗ КАСАЛЛИКЛАРИ ТАШҲИСЛАНГАН БЕМОРЛАР ГУМОРАЛ ИММУНИТЕТИ ВА ЦИТОКИН СТАТУСИНИ АНИҚЛАШ ВА БАҲОЛАШ НАТИЖАЛАРИ

Нуралиев Н.А.[1], Нарзиев Ш.М.[2]
[1]Урганч RANCH технология Университети,
[2]Бухоро давлат тиббиёт институти

РЕЗЮМЕ

Актуальность. *Сравнительное изучение гуморального иммунитета и цитокинового статуса иммунной системы при различных заболеваниях ЩЗ и изучение взаимосвязей между ними проведены недостаточно, а те, что имеются, носят разрозненный характер.*

Цель исследования. *Определение гуморального иммунитета и цитокинового статуса при заболеваниях ЩЗ, а также оценка взаимосвязи между ними.*

Материал и методы*. Показатели гуморального иммунитета в сыворотке крови больных определяли методом ИФА - IgA, IgM, IgG, IgE, IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10 и АТ к ТПО.*

Результаты. *Установлено, что у этих пациентов наблюдалась тенденция к повышению сывороточных IgA, IgM, IgG и IgE по сравнению со здоровыми лицами, однако интенсивность изменений была различной. IL-1β и TNF-α были достоверно выше у больных, чем у здоровых лиц в 5,12 и 6,03 раза соответственно, а тенденция и интенсивность их повышения были схожими. Концентрация АТ к ТПО у больных была в 21,41 раза выше, чем у здоровых. Положительные, прямые, но различной силы корреляции были обнаружены между сывороточными иммуноглобулинами, цитокинами и АТ к ТПО.*

Ключевые слова: *заболевания щитовидной железы, гуморальный иммунитет, иммуноглобулины, цитокины, аутоантитела к ТПО.*

SUMMARY

Relevance. *Comparative study of humoral immunity and the cytokine status of the immune system in various thyroid diseases and the study of the relationships between them have not been conducted sufficiently, and those that exist are scattered.*

Objective. *To determine humoral immunity and cytokine status in thyroid diseases, as well as to assess the relationship between them.*

Material and methods. *Humoral immunity indices in patients' blood serum were determined by ELISA - IgA, IgM, IgG, IgE, IL-1β, TNF-α, IL-4, IL-10 and AB to TPO.*

Results. *It was found that these patients had a tendency to increase serum IgA, IgM, IgG and IgE compared to healthy individuals, but the intensity of changes was different. IL-1β and TNF-α were significantly higher in patients than in healthy individuals, by 5.12 and 6.03 times, respectively, and the tendency and intensity of their increase were similar. The amount of AB to TPO in patients was 21.41 times higher than in healthy individuals. Positive, direct, but varying strength correlations were found between serum immunoglobulins, cytokines and AB to TPO.*

Keywords: *thyroid diseases, humoral immunity, immunoglobulins, cytokines, AB to TPO.*

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, қалқонсимон без (ҚБ) касалликлари эндокрин патологиялари орасида қандли диабетдан кейин 2-ўринда туради [1,6]. Дунёда 665 млн. дан ортиқ одам ҚБ нинг патологияларидан азият чекади, 1,5 млрд. кишида йод танқислиги натижасида келиб чиқадиган касалликлар ривожланиш хавфи кузатилган. 2008 йилда Европа Тиреоидологик ассоциацияси (European Thyroid Association) ташаббуси билан Бутунжаҳон қалқонсимон без куни - World Thyroid Day тасдиқланган [4,11].

Йод танқислигидан келиб чиқувчи тиреоид патология Фадеев В.В. [7] маълумотларига кўра, ҳудудий тарқалиши ва яшовчи аҳоли сони бўйича 1-ўринни эгаллайди. ЖССТ маълумотларига кўра, дунёда йод танқислиги туфайли 655 млн. одамда эндемик бўқоқ, 43 млн. кишида бош мия функцияси бузилиши ва ақлий ривожланишдан орқада қолиш мавжуд [5].

Ҳозирги вақтда ҚБ касалликлари шаклланишида иммун тизимидаги патологик ўзгаришлар муҳим ўрин тутиши исботланган [2,3]. Motylewska E. et al. [10] ишида Т- ва В-лимфоцитлар кўпайиши ва дифференциацияси учун масъул бўлган IL-7 концентрацияси пасайиши назорат гуруҳида, шунингдек ремиссиядаги беморлар билан таққослаган ҳолда ДТБ манифест шакли бўлган беморларнинг қон зардобида аниқланган. Бир қатор тадқиқотларда TNF-α ген полиморфизми ва диффуз токсик бўқоқ ўртасидаги боғлиқлик аниқланган. Тажрибада Makay B. et al. [9] медикаментоз тиреотоксикоз ҳолатидаги каламушлар қон зардобида TNF-α кўпайишини аниқлашган.

Эндокрин тизими патологияларида иммун тизими ҳолати турли ватандош ва ҳорижий тадқиқотчилар томонидан ўрганилган бўлса ҳам, ҚБ турли ка-

салликларида иммун тизими гуморал иммунитети ва цитокин стутусини қиёсий ўрганиш, улар орасидаги ўзаро боғлиқликларни ўрганиш кам ўтказилган, борлари ҳам тарқоқ.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

ҚБ касалликларида гуморал иммунитет ҳамда цитокин статусини аниқлаш, улар орасидаги ўзаро корреляцион боғлиқликларни баҳолаш бўлди.

ТАДҚИҚОТНИНГ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ

ҚБ патологияларида иммун тизим фаолиятига баҳо бериш учун 90 нафар катта ёшли (21-60 ёш) беморлар ўрганилди. Уларга диффуз токсик бўқоқ, тугунли бўқоқ ва гипотиреоз ташҳислари қўйилди. Назорат гуруҳига 20 нафар соғлом шахслар киритилди.

Ўрганилганлар қон зардобида IgA «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ) МЧЖ, IgM, IgG, IgE «ХЕМА» (Москва, РФ) МЧЖ тест-тўпламлари билан иммунофермент анализ (ИФА) ёрдамида аниқланди. Қон зардобидаги интерлейкин-1β (IL-1β), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10), ўсма некрози омили (TNF-α) «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ) МЧЖ тест-тизимлардан фойдаланиб, аниқланди. Бунда тест-тизимлар қўлланмалари асосида амалга оширилди.

Клиник-иммунологик тадқиқотларни амалга ошириш жараёнида Жаҳон Тиббиёт Ассоциациясининг 1964 йилда қабул қилинган Хельсинки Декларацияси (охирги тўлдириш 2013 йил Форталезада Жаҳон Тиббиёт Ассоциацияси 60-Бош ассамблеясида) томонидан қабул қилинган одамни тиббий тадқиқотларга жалб қилишнинг этик тамойилларига амал қилинди.

Барча тадқиқотлар рандомизацияланган бўлиб, солиштирилаётган гуруҳлар репрезентатив бўлди, тадқиқотларни ташкил этиш ва амалга оширишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига амал қилинди. Ўрганилган якуний ташҳислар 11-марта қайта кўриб чиқилган Касалликлар Халқаро Классификацияси (2022) асосида верификация қилинди.

Олинган материални статистик ишлаш вариацион статистика усуллари ёрдамида “Excel” дастуридан фойдаланиб, амалга оширилди. Қуйидаги параметрлар ҳисобланди: ўртача арифметик катталик (M), ўртача арифметик хато (m), нисбий кўрсаткичлар (n, %), фарқлар аҳамияти Фишер-Стьюдент мезони бўйича (P) аниқланди. Статистик ишлов «Pentium IV» процессори асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди.

ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР

Маълумки, ҚБ ички секреция безлари қаторига кириб, бўйиннинг олд юзага жойлашган 2 та бўлмадан иборат аъзодир. ҚБ ўзидан тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), кальцитонин каби гормонларни ишлаб чиқаради. Ватандош ҳамда хорижий тадқиқотчилар томонидан ҚБ касалликларининг асосий сабаблари сифатида қуйидагилар кўрсатилади: тироксин, трийодтиронин, кальцитонин гормонлари синтезининг бузилиши (гипо- ёки гиперпродукция); организм марказий асаб тизими функционал ҳолати бузилиши; организм тўқималарининг тиреоид гормонларга сезгирлиги йўқлиги; дори воситаларининг таъсири.

ҚБ касалликлари келиб чиқишида кўплаб омиллар таъсир қилгани каби, бу иммун тизимига ҳам тааллуқли бўлиб, беморлар иммун статусида ўзгаришлар келтириб чиқаради, бу ўзгаришлар кўплаб тадқиқотчилар томонидан ўрганилган, аммо ўзгаришлар даражаси, параметрлар орасидаги боғлиқлик, ушбу патологиялар ташҳисоти, касалликлар якуни истиқболини белгилашда иммун тизими параметрлари ўрни, улардан иммунодиагностика ва прогностик мақсадларда фойдаланиш хусусиятлари охиригача ҳал этилмаган, борлари ҳам тарқоқдир.

Юқоридагиларни инобатга олиб, диффуз токсик бўқоқ, тугунли бўқоқ ва гипотиреоз каби нозологик бирликлар ҚБ касалликлари умумий гуруҳига бирлаштирилди ва соғлом шахслар параметрлари билан қиёсланди.

Беморлар қон зардобидаги иммуноглобулинлар асосий синфлари концентрацияларини қиёсий ўрганиш натижалари 1-жадвалда келтирилди.

1-жадвал

Қалқонсимон без касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобидаги иммуноглобулинлар миқдорий кўркаткичлари

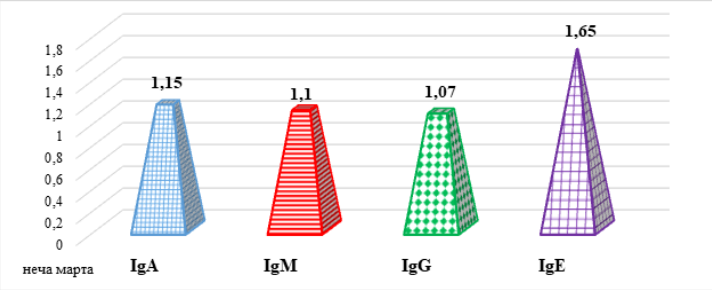
Иммуноглобулинлар	Тадқиқот гуруҳлари	
	Назорат, n=20	Асосий, n=90
IgA, г/л, (0,52-2,85 г/л)	1,26±0,15	1,45±0,07↔
IgM, г/л, (0,60-2,50 г/л)	1,33±0,14	1,47±0,07↔
IgG, г/л, (6,0-20,0 г/л)	13,53±0,89	14,55±0,64↔
IgE, ХБ/мл, (0,25-1,0 ХБ/мл)	0,64±0,06	1,06±0,14*↑

Эслатма: * - назорат гуруҳига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑ - ўзгаришлар йўналиши; ↔ - ишонарли тафовут мавжуд эмас.

Олинган натижалар IgA, IgM, IgGларнинг ҚБ касалликлари умумий гуруҳида назорат гуруҳи параметрларидан ишонарли даражада фарқ қилмаганлигини кўрсатди (P>0,05). Улар концентрацияларида ошиш тенденцияси аниқланган бўлса ҳам, аммо ўзгаришлар интенсивлиги паст бўлди. Тадқиқот жараёнида олинган натижалар кўрсатишича, IgA 1,15 марта, IgM 1,10 марта, IgG 1,07 мартага соғломлар кўрсаткичла-

ридан юқори бўлган бўлса ҳам, статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмади (P>0,05).

Бирмунча фарқли натижа IgE нинг қон зардобидаги концентрацияси бўйича кузатилди, агар назорат гуруҳида IgE миқдори ўртача 0,64±0,06 ХБ/мл бўлган бўлса, умумий гуруҳда бу параметр 1,06±0,14 ХБ/мл ни ташкил этди (1,65 марталик ишонарли тафовут, P<0,001).Умумий гуруҳ бўйича рақамларнинг соғлом шахслар (назорат гуруҳи) кўрсаткичларига нисбатан ўзгаришлар интенсивлиги бўйича натижалар 1-расмда келтирилди.



1-расм. ҚБ касалликлари аниқланган беморлар қон зардобидаги иммуноглобулинларнниг назорат гуруҳи параметрларига нисбатан фарқлар нисбати, неча марта.

Шу биологик суюқликда тиреоперокидазага қарши антителолар (аутоантителолар - ТПО га қарши АТ) концентрацияси ҳам ўрганилди.Улар махсус иммуноглобулинлар бўлиб, ҚБ ҳужайраларида мавжуд бўлган тиреопероксидаза ферментига қарши ишлаб чиқарилади. Ушбу фермент тиреоид гормонлар синтез қилиниши учун зарур бўлган йоднинг фаол кўриниши ҳосил бўлишига жавобгардир. ҚБнинг турли патологияларида тиреоглобулин антигенлари қон оқимига тушиши натижасида уларга қарши аутоантителолар синтез бўлади, бу эса аутоиммун жараён шаклланишига олиб келади. Шу сабабли ҚБ касалликларида ТПОга қарши АТни аниқлаш муҳим диагностик ва прогностик аҳамият касб этади.

Тадқиқотда ТПОга қарши АТ концентрацияси умумий гуруҳга киритилган беморлар қон зардобида 74,73±13,81 ХБ/мл ни ташкил этди, назорат гуруҳида бўлса бу кўрсаткич 3,49±0,04 ХБ/мл ни ташкил этган эди (референс кўрсаткич 5,6ХБ/мл гача). Кўриниб турибдики, соғломлар кўрсаткичи референс параметр доирасида бўлган.ТПО га қарши АТ миқдори беморлар умумий гуруҳида назорат гуруҳи вакилларига нисбатан 21,41 мартага ишонарли даражада кўп аниқланди (P<0,001). Ушбу аутоантителолар концентрациясининг кескин ошиши бирламчи аутоантигенларга нисбатан аутоантителолар пайдо бўлиши, аутоиммун жараён ривожланиши билан боғлиқ эканлиги кўрсатиб берилди.

Шу ўринда беморлар қон зардобида аниқланган асосий синф иммуноглобулинлари ва ТПОга қарши АТ орасидаги корреляцион боғлиқлик аниқланганини айтиб ўтиш жоиз, бунинг учун Спирменнинг ранг корреляцион коэффиценти танланди, жами 5 та боғлиқлик аниқланди: ТПО-АТ/IgA, ТПО-АТ/IgM, ТПО-АТ/IgG, ТПО-АТ/IgE.

Аниқланишича, корреляцион таҳлил натижасида аниқланган барча 5 та корреляцион боғлиқликлар мусбат ва тўғри боғланишлар бўлиб, улар боғланиш кучи бўйича бир биридан фарқ қилгани аниқланди.

Агар ТПО-АТ/IgM (p=0,18) ва ТПО-АТ/IgG (p=0,16) орасида мусбат, тўғри, кучсиз боғланиш (0,3 гача) аниқланган бўлса, ТПО-АТ/IgA (p=0,39) орасида мусбат, тўғри, ўртача кучдаги (0,3-0,7) боғлиқлик аниқланди, шунингдек, ТПО-АТ/IgE (p=0,72) орасида эса мусбат, тўғри, кучли корреляцион боғлиқлик аниқлангани эътиборлидир. Кўриниб турибдики, иммуноглобулинлар ва ТПО га қарши АТ орасида тўғри, мусбат боғлиқликлар бўлиб, улар турли кучлилик даражасига эга. Энг кучли боғланиш ТПО-АТ/IgE орасида бўлиб, бу касаллик патогенезидан келиб чиққани аён бўлди.

ҚБ касалликлари аниқланган ва умумий гуруҳга бирлаштирилган беморлар қон зардобида гуморал иммунитет вакилларидан бири цитокинлар ҳам аниқланди. Уларнинг бир нечтаси қиёсий аниқланиб, олинган рақамлар баҳоланганлиги туфайли цитокин статусини аниқлаш, деб юритилди.

Келтирилган маълумотлар цитокинларнинг иммун тизими фаолияти учун муҳимлигини билдирганлиги учун IL-1β, TFN-γ (яллиғланишга хос цитокинлар), IL-4, IL-10нинг (яллиғланишни қўлловчи цитокинлар) қон зардобидаги концентрациялари аниқланди.

IL-4 ва TNF-α параметрларининг референс кўрсаткичларнинг юқори чегараларидан ошганлиги, улар бўйича индивидуал кўрсаткичларнинг жуда тарқоқ бўлганлиги, шунинг ҳисобига ўртача арифметик катталикнинг (M) юқори бўлганлиги билан изоҳланади, аммо буни патология олди ёки патологик ҳолат билан боғлаб бўлмайди. Бу параметрлар референс кўрсаткичлар доирасида, деб баҳоланди ва бу кўрсаткичлар беморлар шу параметрлари билан қиёсланган ҳолда таҳлил қилиш учун тавсия этилди.

ҚБ касалликлари аниқланган беморлар кўрсаткичлари соғломлар параметрлари билан қиёсланган ҳолда 2-жадвал кўринишида келтирилди.

2-жадвал

ҚБ касалликлари мавжуд беморлар қон зардобидаги цитокинлар миқдорий кўрсаткичлари

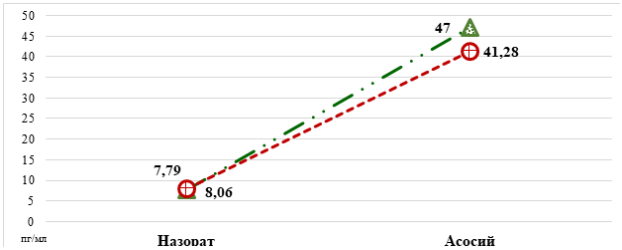
Цитокинлар	Тадқиқот гуруҳлари	
	Назорат, n=20	Асосий, n=90
IL-1β, пг/мл	8,06±1,23	41,28±2,96*↑
IL-4, пг/мл	5,85±0,99	31,12±2,27*↑
IL-10, пг/мл	17,31±3,00	42,64±2,50*↑
TNF-α, пг/мл	7,79±0,75	47,00±3,15*↑

Эслатма:* -назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишонарли фарқ белгиси; ↑ - ўзгаришлар йўналиши.

Ушбу жадвалда келтирилган маълумотлар шуни кўрсатдики, барча ўрганилган цитокинлар - яллиғланишга хос ва унга қарши бўлишидан қатъий назар ҚБ касалликлар мавжуд беморларда соғлом шахслар параметрларидан ишонарли даражада юқори бўлди (P<0,05).

Тадқиқотда қон зардобидаги IL-1β беморларда 41,28±2,96 пг/мл ни ташкил этиб, назорат гуруҳи (8,06±1,23 пг/мл) кўрсаткичларидан 5,12 мартага ишонарли равишда кўп аниқланди (P<0,001). Унинг ошиши патологик ҳолат кучайганлиги, яллиғланиш белгиларининг яққол намоён бўлаётгани, иммун тизимининг фаолиятида зўриқиш борлигини кўрсатди.

Тадқиқотда TNF-α нинг беморларда аниқланган концентрацияси 47,00±3,15 пг/мл ни ташкил этиб, соғлом шахслар кўрсаткичларидан (7,79±0,75 пг/мл) 6,03 мартага статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада кўп учраши билан фарқланди (2-расм). Ўрганилган яллиғланишга хос цитокинлар - IL-1β ва TNF-α лар ошиши бир хил тенденция ва интенсивликка эга бўлган.



2-расм. ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобидаги IL-1β ва TNF-α лар қиёсий кўрсаткичлари, пг/мл.

Яллиғланишга хос цитокинлар билан бир қаторда яллиғланишга қарши бўлган цитокинлар ҳам қиёсий тарзда аниқланди. Ушбу цитокинларнингэнг ёрқин вакиллари бўлган IL-4 ва IL-10 цитокинларинниг қон зардобидаги концентрациялари ушбу беморларда ўрганилди.

Тадқиқотда IL-4 нинг беморлар қон зардобидаги миқдори 31,12±2,27 пг/мл ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳига (5,85±0,09 пг/мл) нисбатан 5,31 мартага ишонарли даражада кўп деганидир(P<0,001).

Тадқиқотда IL-10 нинг беморлар қон зардобидаги концентрацияси соғлом шахслар параметрларига нисбатан 2,46 мартага ишонарли даражада кўплиги аниқланди – мос равишда 42,64±2,50 пг/мл га қарши 17,31±3,00 пг/мл (P<0,001). Кўриниб турибдики, IL-10 нинг қон зардобидаги концентрацияси ошиш даражаси IL-4 параметрларидан кам бўлди. Бу эса яллиғланиш жараёни пасайиш тенденцияси камаймаётганини кўрсатди.

Ушбу цитокинлар ўзгаришлари даражасини яққол тасаввур этиш учун улар миқдорий кўрсаткичларининг назорат гуруҳи параметрларига нисбатан фарқлар нисбатини келтириб ўтиш лозим топилди (3-жадвал).

3-жадвал

ҚБ касалликлари мавжуд беморлар қон зардобидаги гуморал иммунитет вакилларининг соғломларга нисбати кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар		Фарқлар нисбати, n=90
IgA		1,15↔
IgM		1,10↔
IgG		1,07↔
IgE		1,65*↑
Яллиғланишга хос	IL-1β	5,12*↑
	TNF-α	6,03*↑
Яллиғланишга қарши	IL-4	5,31*↑
	IL-10	2,46*↑
ТПО-АТ		21,41*↑

Аниқланган 9 та кўрсаткичдан 6 таси ишонарли даражада ўзгарган (P<0,001). Яллиғланишга хос цитокинларниниг (IL-1β ва TNF-α) ўзгаришлар тенденцияси ва интенсивлиги бир хил бўлган бўлса, яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-4 ва IL-10) ўзгариш интенсивлиги билан фарқ қилди.

Шу ўринда аниқланган цитокинлар ва ТПО га қарши АТ орасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш ҳам қизиқиш уйғотди, чунки аутоиммун жараён даракчиси бўлган ТПО га қарши АТ ва иммун тизим молекулалари (цитокинлар) орасида боғлиқликни билиш муҳимдир.

Тадқиқот натижасида жами 4 та корреляцион боғлиқлик аниқланди ва баҳоланди: ТПО-АТ/IL-1β; ТПО-АТ/TNF-α; ТПО-АТ/IL-4; ТПО-АТ/IL-10(3.6-расм). Барча кўрсаткичларда мусбат, тўғри корреляцион боғлиқлик аниқлангани ҳолда уларнинг кучи бўйича бир биридан тафовутли бўлди.

Яллиғланишга хос цитокинлар иштирокидаги ТПО-АТ/IL-1β бўйича мусбат, тўғри, кучли корреляцион боғлиқлик (p=0,79) аниқланган бўлса, ТПО-АТ/TNF-α да ҳам худди шундай корреляцион боғлиқлик кузатилди - мусбат, тўғри, кучли корреляцион боғлиқлик (p=0,82).

Яллиғланишга қарши цитокинлар иштирокидаги ТПО-АТ/IL-4 ва ТПО-АТ/IL-10 каби боғланишларда ҳам мусбат, тўғри, ўртача кучга эга корреляцион боғланиш кузатилди - мос равишда p=0,67 ва p=0,51.

Кўриниб турибдики, яллиғланишга хос цитокинлар ва ТПО-АТ орасида мусбат, тўғри, кучли корреляцион боғлиқлик (p=0,79 - p=0,82) аниқлангани ҳолда, яллиғланишга қарши цитокинлар ва ТПО-АТ орасида боғланишлар кучи бирмунча кам бўлди (ўртача кучдаги p=0,67 ва p=0,51). Бу ҳолат эса аутоиммун жараён ривожланишда цитокинлар ўрни юқорилигини кўрсатди, айниқса яллиғланишга хос цитокинларнинг кучли корреляцион боғлиқлик ҳосил қилиши улар патогенетик ўрни беқиёс эканлигини билдиради.

МУҲОКАМА

ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобидаги IgA, IgM, IgG, IgE соғлом шахслар параметрларига нисбатан ошиш тенденциясига эга бўлди, аммо ўзгаришлар интенсивлиги турлича бўлиши билан тафовутланди. Агар IgA 1,15 марта, IgM 1,10 марта, IgG 1,07 мартага ишонарсиз даражада кўпайган бўлса (P>0,05), IgE 1,65 мартага статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада ошди (P<0,001). Бундай дисбаланс ушбу иммуноглобулинларнинг касаллик патогенезида тутган ўрни билан изоҳланди. Беморларда аллергик фон шаклланиши эса (IgE ↑) ушбу патологияларнинг аутоиммун характерга эгалиги билан асосланди.

ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобида ТПО га қарши АТ ларнинг беморлардаги миқдори соғломлар кўрсаткичларига нисбатан 21,41 мартага ишонарли даражада кўп бўлди (P<0,001). Бу аутоантигенларга қарши аутоантителолар синтези кучайганини кўрсатди. Қон зардобидаги иммуноглобулинлар ва ТПО га қарши АТ орасида мусбат, тўғри, аммо турли кучдаги корреляцион боғлиқликлар аниқланди. IgM ва IgG билан заиф (кучсиз), IgA билан ўртача кучдаги ва IgE билан кучли корреляцион боғлиқликлар ҳосил қилди.

Кучсиз ва ўртача кучдаги боғлиқликлар Нуралиев Н.А. (2012) тавсифи бўйича “физиологик боғлиқлик”, кучли боғлиқлик эса “патологик боғлиқлик” сифатида талқин этилган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолатда ТПО га қарши АТ ва IgE организмда кечаётган аутоиммун жараён интенсивлиги, иммун тизим фаолиятидаги ўзгаришлар даражаси, аутоаллергик фон шаклланиш даражасини баҳоловчи биологик маркёрлар сифатида тавсия этилади. Улар миқдорининг ўзгаришлари ҚБ касалликларини даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ҳам тавсия этилади.

ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар бирлаштирилган умумий гуруҳда IL-1β ҳам, TNF-α ҳам беморларда соғломларга нисбатан кўп миқдорда аниқланди – мос равишда 5,12 ва 6,03 мартага ишонарли даражада кўп (P<0,001). Уларнинг ошиш тенденцияси ва интенсивлиги бир бирига ўхшаш бўлди. Бу ҳолат патологик ҳолатнинг кучайганидан далолатдир.

ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобидаги IL-4 ва IL-10 концентрациялари ушбу беморларда соғлом шахслар маълумотларига нисбатан 5,31 ва 2,46 мартагача ишонарли даражада ошгани кузатилди (P<0,001). Аниқланишича, ҳар иккала цитокиннинг ўзгаришлар тенденцияси бир хил бўлгани ҳолда, улар интенсивлиги тафовутланди.

ХУЛОСАЛАР

1. ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобидаги IgA, IgM, IgG, IgE соғлом шахслар параметрларига нисбатан ошиш тенденциясига эга бўлди, аммо ўзгаришлар интенсивлиги турлича бўлиши билан тафовутланди, агар IgA 1,15, IgM 1,10, IgG 1,07 мартага ишонарсиз даражада ўзгарган бўлса, IgE 1,65 мартага ишонарли даражада ошди (P<0,001). Бундай дисбаланс уларнинг касаллик патогенезида тутган ўрни билан изоҳланди.

2. ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобида ТПО га қарши АТ нинг беморлардаги миқдори соғломлар кўрсаткичларига нисбатан 21,41 мартага кўп бўлди. Қон зардобидаги иммуноглобулинлар ва ТПО га қарши АТ орасида мусбат, тўғри, турли кучдаги корреляцион боғлиқлик аниқланди, IgM ва IgG билан заиф (p=0,16 ва p=0,18), IgA билан ўртача кучдаги (p=0,39) ва IgE билан кучли боғлиқлик (p=0,72) ҳосил қилди. ТПО га қарши АТ ва IgE организмда кечаётган аутоиммун жараён интенсивлиги, иммун тизимидаги ўзгаришлар даражаси, аутоиммун фон шаклланиш даражасини баҳоловчи биологик маркёрлар сифатида тавсия этилди.

3. ҚБ касалликлари ташҳисланган беморлар қон зардобида IL-1β ва TNF-α беморларда соғломларга нисбатан 5,12 ва 6,03 мартага ишонарли даражада кўп бўлди, уларнинг ошиш тенденцияси ва интен-

сивлиги бир бирига ўхшаш бўлди. IL-4 ва IL-10 концентрациялари ушбу беморларда соғлом шахсларга нисбатан 5,31 ва 2,46 мартагача ишонарли даражада ошди, ҳар иккала цитокиннинг ўзгаришлар тенденцияси бир хил бўлгани ҳолда, улар интенсивлиги сезиларли даражада тафовутланди.

4. Жами 4 та корреляцион боғлиқлик аниқланди: ТПО-АТ/IL-1β; ТПО-АТ/TNF-α; ТПО-АТ/IL-4; ТПО-АТ/IL-10, яллиғланишга хос цитокинлар иштирокидаги ТПО-АТ/IL-1β бўйича мусбат, тўғри, кучли боғлиқлик (p=0,79), ТПО-АТ/TNF-α да ҳам шундай боғлиқлик кузатилди (p=0,82), яллиғланишга қарши цитокинлар иштирокидаги ТПО-АТ/IL-4 ва ТПО-АТ/IL-10 каби боғланишларда ҳам мусбат, тўғри, ўртача кучга эга боғланиш кузатилди (мос равишда p=0,67 ва p=0,51), бу ҳолат эса аутоиммун жараён ривожланишда цитокинлар ўрни юқорилигини кўрсатди.

АДАБИЁТЛАР

1. Бабажанов А.С., Зайниев А.Ф., Алимов Ж.И. Современное состояние проблемы диагностики узловых образований щитовидной железы (обзор литературы). // Биомедицина ва амалиёт журнали. – 2022. – №4. – С.379-386.
2. Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы (обзор). //Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Том 19, №7. – С.33-39.
3. Здор В.В., Гельцер Б.И. Новые аспекты иммунопатогенеза болезни Грейвса – цитокиновая регуляция и клеточная инфильтрация щитовидной железы при аутоиммунном тиреотоксикозе. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Том 13 (22), №2. – С.260-263.
4. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан. //International journal of endocrinology. – 2017. – Том 13. – С.197-201.
5. Параскун А.А., Виноградов С.Ю. Динамика плотности пространственного распределения тучных клеток щитовидной железы в условиях прерывания лактации. //Российский иммунологический журнал. – 2019. – Том 13 (22), №2. – С.888-890.
6. Плескановская А.С., Оразалиева А.М., Ламанова Д.Б. Некоторые иммуноморфологические характеристики тиреопатологии. //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – №9.– С.19-23.
7. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. //Медицинский совет. – 2013. – №4. – С.76-81.
8. Хайитбаева К.Х. Гипертиреоз (обзор литературы). //Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – №. 6. – С. 56-59.
9. Makay B., Makay O., Yenisey C., Icoz G., Ozgen G., Unsal E., Yetkin E. The interaction of oxidative stress response with cytokines in the thyrotoxic rat: is there a link? //Mediators of inflammation. – 2009. – №. 1. – P. 1-7.
10. Motylewska E., Stępień T., Borkowska M., Kuzdak K., Siejka A., Komorowski J., Ławnicka H. Alteration in the serum concentrations of FGF19, FGFR4 and βKlotho in patients with thyroid cancer. //Cytokine. – 2018. – Vol. 105. – P. 32-36.
11. Won Sang Yoo and Hyun Kyung. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. //EndocrinolMetab (Seoul). – 2016. – Vol. 3, N31. – P.379-385.

УДК:616 462:615.225.1–08

QANDLI DIABET 2-TURI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA ANTIGIPERTENZIV TERAPIYA QO‘LLANILISHINI BAHOLASH

Shagazatova B.X., Mirxaydarova F.S., Adilova N.Sh., Salieva Sh.B.
Toshkent tibbiyot akademiyasi,
Andijon davlat tibbiyot instituti

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. *Оценка применения антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.*

Материал и методы. *У 711 пациентов старше 30 лет диагностирован сахарный диабет 2 типа, из них 54% – женщины и 46% – мужчины.*

Результаты. *Данные об артериальном давлении были собраны у 711 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, участвовавших в исследовании. Из них 127(18%) не имели в анамнезе артериальной гипертензии. У 573(81%) больных в анамнезе была артериальная гипертензия. Из них 64 (11%) в настоящее время достигли целевых значений артериального давления.У 497 пациентов (87 %) не были достигнуты целевые показатели артериального давления.У 12(2%) пациентов в настоящее время не имеются данные об артериальном давлении.*

Ключевые слова: *сахарный диабет, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.*

SUMMARY

Objective. *To assess the use of antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus.*

Materials and methods. *Type 2 diabetes mellitus was diagnosed in 711 patients over the age of 30, 54% of them were women and 46% were men.*

Results. *Blood pressure data were collected from 711 patients with type 2 diabetes mellitus who participated in the study. Of these, 127(18%) had no history of hypertension. 573(81%) patients had a history of hypertension. Of these, 64 (11%) currently achieved target blood pressure values.*

The number of patients who did not achieve target blood pressure values was 497(87%). Currently, data on blood pressure are not available for 12 patients (2%).

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, antihypertensive therapy.*

Qandli diabet global ijtimoiy noinfeksion epidemiya bo‘lib, tobora ortib borayotgan, nogironlik va erta o‘limga olib keluvchi kasallik hisoblanadi [7]. Xalqaro diabetologlar assotsiatsiyasi ma’lumotlariga ko‘ra, 20 yoshdan 79 yoshgacha bo‘lgan insonlar orasida qandli diabetning uchrashi 537 millionga etgan bo‘lsa, 2045 yilda bu ko‘rsatkichni 783 millionga etishini taxmin qilishmoqda [1,10].

Arterial gipertenziya va qandli diabet xozirgi kunda Er yuzidagi eng dolzarb muammolardan biridir [2]. Jaxon hamjamiyatida ushbu kasalliklar bilan kasallanish tobora ortib bormoqda [5]. Bundan tashqari, qandli diabet va arterial gipertenziya o‘zaro bog‘liq patologiya hisoblanib, kuchli addiktiv shikastlovchi ta’sirga ega, tez asoratlar keltirib chiqaruvchi, bir vaqtning o‘zida bir qancha, yurak, buyraklar, bosh miya qon tomirlari va to‘r pardaga ziyon etkazishi bilan ham xavfli sanaladi [4]. Natijasi sifatida esa miokard infarkti, insult, yurak etishmovchiligi va boshqa kasalliklar yuzaga keladi. Ushbu bemorlarning 80% yurak-qontomir kasalliklari asoratidan vafot etadi: 65% yurakning orttirilgan patologiyalari, 15% esa bosh miya qon aylanishi buzilishlari kabi asoratlar [6, 8]. Arterial gipertenziyali bemorlar orasida qandli diabetning tarqalishi arterial gipertenziyasi yo‘q bemorlarga nisbatan 2-2,5 barobar ko‘proqdir [3]. Arterial gipertenziyaning rivojlanishi, qandli diabet bor- yo‘qligiga, irqiga, yoshiga, semizlik borligiga va metabolik buzilishlarga ko‘ra ortib boradi. Bunga ko‘ra qandli diabetning 2-turi bilan kasallangan bemorlarning 80% yuqori qon bosimi ko‘rsatkichlariga egadirlar [9].

MAQOLANING MAQSADI

Qandli diabet 2-turi bilan kasallangan bemorlarda antigipertenziv terapiya qo‘llanilishini baholash.

MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI

Ushbu kesishgan, observatsion va ko‘pmarkazli tadqiqotga 30 yoshdan katta qandli diabet 2-tur tashhisi qo‘yilgan 711 nafar bemorlar, ulardan 54% ayollar va 46% erkaklar jalb qilingan.

Tadqiqot 2024 yil mart oyidan 2024 yil avgust oyigacha Toshkent shahar, Buxoro, Navoiy, Surxondaryo, Xorazm, Jizzax viloyatlari va Nukus shahar oilaviy poliklinikalarida olib borildi. Tadqiqot 12 hafta davomida pilot proekt sifatida (303 nafar bemor) Toshkent shahrida, 12 hafta esa viloyatlarda (408 nafar bemor) olib borildi. Erkaklarning o‘rtacha yoshi 57,04±1,45, ayollarniki 59,4±1,22 yoshga teng bo‘ldi. Qandli diabetning davomiyligi o’rta hisobda 7,56±0,56 yilni tashkil etdi. Yurak-qontomir kasalliklarini o‘rtacha davomiyligi 11 yilga teng bo‘ldi. Tadqiqotda bir tomondan bemorlarning demografik va yondosh kasalliklar uchrashi bo‘yicha tavsiflansa, ikkinchi tomondan yog‘ va uglevod

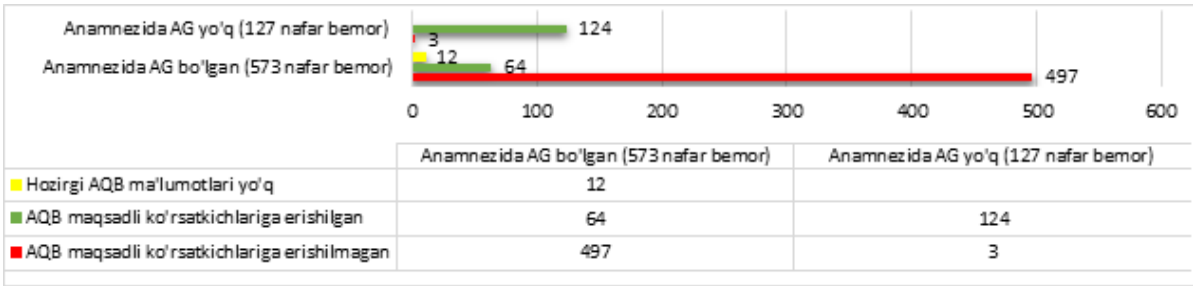
almashinuvi ko‘rsatkichlari bo‘yicha tahlil olib borildi. Ushbu maqolada esa tadqiqotdagi bemorlarda qo‘llanilgan antigipertenziv terapiya qo‘llanilishi va samaradorligi bo‘yicha tahlil olib borilgan.

Olingan natijalar tahlili uchun Statistica (StatSoft, 6,1 – 8,0 versiyasi, AQSh) dasturiy paketidan foydalangan holda olib borilgan. Tahlil shuningdek Excel 2021 dasturida, Attestat 15.0.3 statistik tahlil nadstroykasi orqali amalga oshirildi. Tadqiqotda ma’lumotlarning normal taqsimotga mosligini tekshirish asosida gipotezalarni tekshirish uchun turli statistik mezonlar qo‘llanildi – ham parametrik, ham noparametrik mezonlar. Qo‘llanilgan testlar quyidagilardan iborat: Styudent testi, Kraskel-Uollis testi, χ^2 (xi-kvadrat) testi, Fisher testi. Gipotezani qabul qilishda ishonch darajasi tibbiy statistik tadqiqot uchun yetarlicha yuqori bo‘lib, 0,0001 ni tashkil etdi. Agar gipoteza qabul qilinmagan bo‘lsa, xolis xulosa sifatida, hatto 0,01 ishonch darajasida ham gipotezani qabul qilish mumkinligi ko‘rsatildi.

OLINGAN NATIJALAR VA ULARNI MUHOKAMA QILISH

Yurak-qon tomir kasalliklari orasida eng keng tarqalgan qon bosimi ko‘rsatkichlari tahlil qilindi. Tadqiqotda qatnashgan 711 nafar bemordan 700 (98,4%) nafarida arterial qon bosimi to‘g‘risida ma’lumotlar yig‘ilgan. 700 nafar bemordan 127 (18%) nafarida anamnezida arterial gipertenziya kuzatilmagan (arterial qon bosimi 140/90 mm s/u-gacha), 573 (82%) nafarning anamnezida arterial gipertenziya kuzatilgan (arterial qon bosimi 140/90 mm s/u va yuqori). Bemorlarni arterial qon bosimi shifokor qabuliga kamida 2 marotaba tashrif buyurganida o‘lchanib, sistolik arterial qon bosimi 140 mm s/u, diastolik arterial qon bosimi 90 mm s/u ga teng va yuqori bo‘lganida arterial gipertenziya tashhisi qo‘yilgan. Anamnezida arterial gipertenziya kuzatilmagan 127 nafar bemordan 124 (97,7%) nafarida hozirda ham arterial gipertenziya yo‘q, lekin 3 (2,3%) nafar bemorda arterial gipertenziya hozirda aniqlangan.

Anamnezida arterial gipertenziya kuzatilgan 573 nafar bemordan 64 (11%) nafarida hozirda arterial qon bosimining maqsadli ko‘rsatkichlariga erishilgan. Hozirda ham arterial qon bosimini maqsadli ko‘rsatkichlariga erishilmagan bemorlar soni esa 497 (86%) nafar bo‘lgan. 12 (2%) nafar bemorda hozirgi vaqtdagi arterial qon bosimi to‘grisida ma’lumotlar yo‘q (1-rasm).



1-rasm. Anamnezidagi AG va hozirgi vaqtdagi AG bo‘yicha ma’lumotlar.

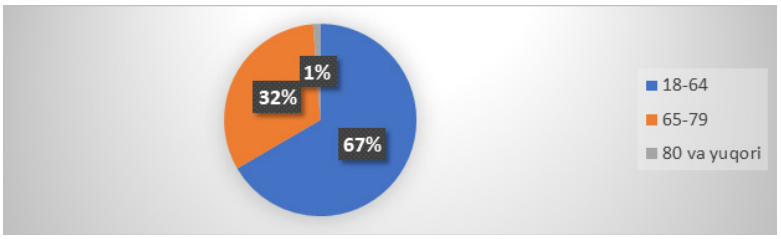
Arterial qon bosimini maqsadli ko‘rsatkichlari UzRSSV 2023 yilgi “Yurak-qon tomir kasalliklari bo‘yicha milliy klinik bayonnomalar”ida quyidagicha belgilangan (1-jadval).

1- jadval

Yoshiga va hamroh kasalliklarga qarab arterial qon bosimining maqsadli qiymatlari

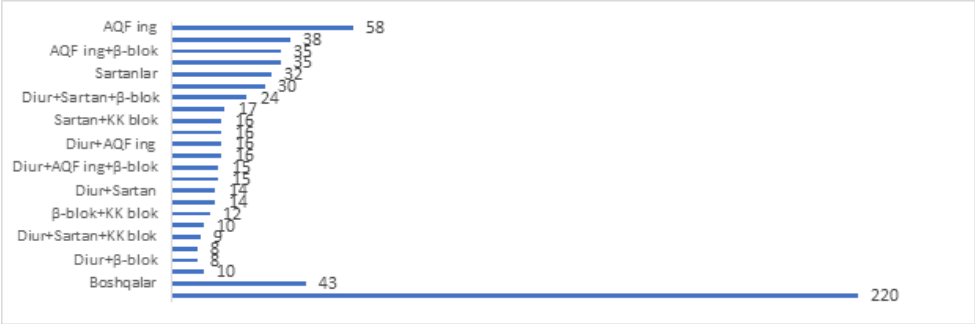
Yoshi	SAB(мм s/u)maqsadli qiymatlari					DAB (мм s/u) maqsadli qiymatlari
	AG	+QD	+SBK	+YuIK	+insult	
18–64 yosh	≤130 yaxshi qabul qilganda	≤130 yaxshi qabul qilganda	≤130 yaxshi qabul qilganda	≤130 yaxshi qabul qilganda	≤130 yaxshi qabul qilganda	70–79
65–79 yosh	<120 past emas ≤130 yaxshi qabul qilganda	<120 past emas ≤130 yaxshi qabul qilganda	<120 past emas ≤130 yaxshi qabul qilganda	<120 past emas ≤130 yaxshi qabul qilganda	<120 past emas ≤130 yaxshi qabul qilganda	70–79
≥80yosh	<120 past emas<140 dan	<120 past emas<140 dan	<120 past emas<140 dan	<120 past emas<140 dan	<120 past emas<140 dan	70–79
DAB (мм s/u) maqsadli qiymatlari	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

Tekshiruvimizda 497 nafar anamnezida arterial gipertenziya bo‘lgan va arterial qon bosimining maqsadli ko‘rsatkichlariga erishilmagan bemorlarni yoshi bo‘yicha taqsimlanganda, bu bemorlarning asosiy qismi, ya’ni 331 nafari 18-64 yoshdaligi ma’lum bo‘ldi. 160 nafar bemorlar 65-79 yoshgacha va 6 nafar bemor 80 yoshdan yuqoriligi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. Anamnezida AG bo‘lgan, hozirda AQB maqsadli ko‘rsatkichlarga erishilmagan bemorlarning yoshi bo‘yicha taqsimlanishi.

Arterial gipertenziyani davolashda qo‘llanilgan gipotenziv vositalarini tahlil qilinganida, 711 nafar bemordan 491 (67%) nafari gipotenziv dori vositalarini qabul qiladi, 220 (33%) nafari esa qabul qilmaydi (3-rasm).



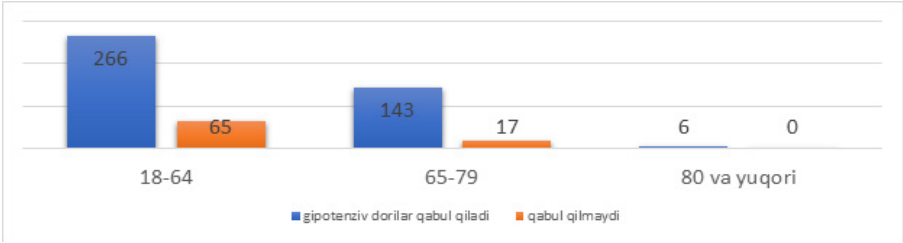
3- rasm. Gipotenziv dori vositalari tahlili.

Arterial qon bosimining maqsadli qo‘rsatkichlariga erishilmagan bemorlarda gipotenziv dori vositalari tahlil qilinganda quyidagi natijalar aniqlandi:

18- 64 yoshgacha bo‘lgan bemorlarning 80% gipotenziv dorilar qabul qiladi, 20% qabul qilmaydi;

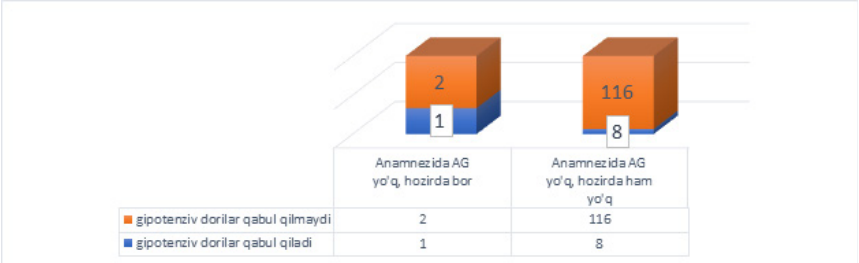
65-79 yoshgacha bo‘lgan guruhda esa 89% qabul qiladi, 11% qabul qilmaydi;

80 yosh va undan yuqori bo‘lgan guruhda barcha bemorlar (100%) gipotenziv dori vositalari qabul qiladi (4-rasm).



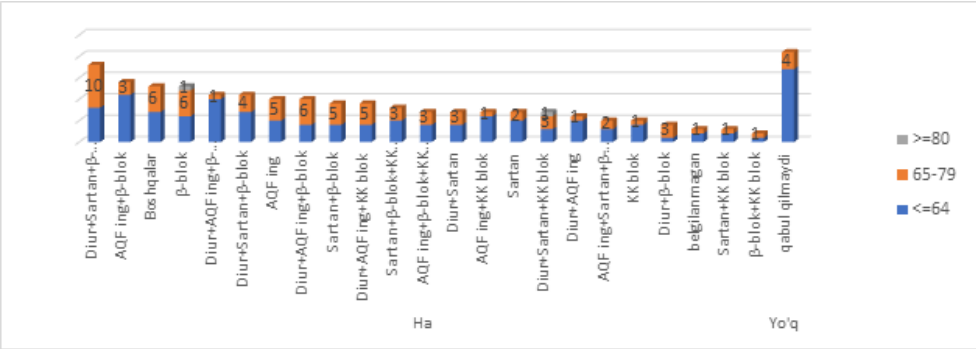
4–rasm. Anamnezida AG bo‘lgan, hozirda AQB maqsadli ko‘rsatkichlarga erishilmagan bemorlarda gipotenziv dorilarning tahlili.

Anamnezida arterial gipertenziya kuzatilmagan va hozirda ham arterial gipertenziya bo‘lmagan 124 nafar bemorda gipotenziv dori vositalari qabul qilishi bo‘yicha tahlil olib borilganda, 118 (95%) nafari gipotenziv dori vositalar qabul qilmasligi, lekin 6 (5%) nafari hozirda bu guruh dori vositalarini qabul qilishi aniqlandi. Anamnezida arterial gipertenziya kuzatilmagan, lekin hozirda arterial gipertenziya yuzaga kelgan 3 nafar bemorlardan 2 (67%) nafari dori qabul qilmasligi, 1 (33%) nafari qabul qilishi to‘g‘risida ma’lumot aniqlandi (5-rasm).



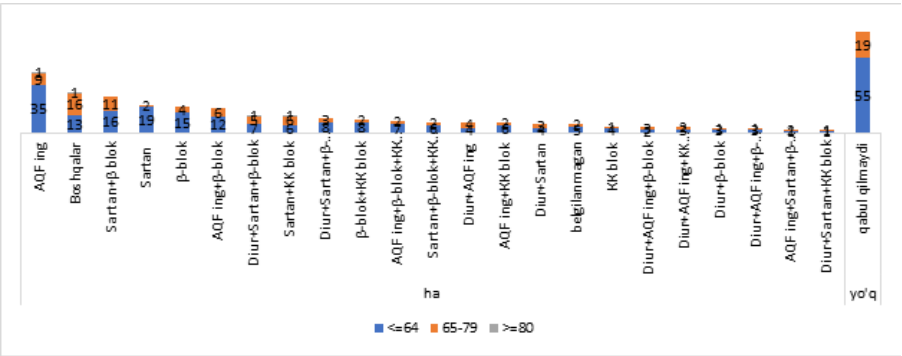
5-rasm. Anamnezida AG kuzatilmagan bemorlarda gipotenziv dori vositalar tahlili.

Anamnezida arterial gipertenziya bo‘lgan, hozirda ham arterial gipertenziyaning maqsadli ko‘rsatkichlariga erishilmagan bemorlarda gipotenziv dori vositalarini har bir guruhi tahlil qilinganida, quyidagi natijalar olindi: 18-64 yoshgacha bo‘lgan bemorlar guruhida 111 nafar bemor bo‘lib, ularning ko‘proq qismini, ya’ni 11 nafarini angiotenzinga aylanuvchi ferment ingibitorlari va betta- adrenoblokatorlar kombinatsiyasi qo‘llanilgan bemorlar tashkil etgan. 65-79 yosh oraligidagi bemorlar 76 nafarni tashkil etib, ular orasida eng ko‘p qo‘llanilgan dori vositalari bu diuretiklar, sartanlar, betta- blokatorlar va kalsiy antogonistlardan iborat 4 komponentli terapiyadir. 80 yosh va undan yuqori guruhdagi bemorlar 2 nafarni tashkil etib, bu bemorlarning biri betta-blokatorlar, ikkinchisi esa diuretiklar, sartanlar va kalsiy antagonistlardan iborat 3 komponentli gipotenziv terapiyadagi bemorlardir (6-rasm).



6–rasm. Anamnezida AG bo‘lgan, hozirda AQB maqsadli ko‘rsatkichlarga erishilmagan bemorlarda gipotenziv dorilarning har bir guruhlari bo‘yicha tahlili.

Anamnezida arterial gipertenziya bo‘lgan, hozirda esa maqsadli ko‘rsatkichlarga erishilgan bemorlarda gipotenziv dori vositalarini har bir guruhi bo‘yicha tahlil qilinganda, 18-64 yosh oralig‘idagi bemorlar soni 188 nafarni tashkil etib, bu bemorlar asosan angiotenzinga aylanuvchi ferment ingibitorlarini qabul qilgan, 65-79 yosh oralig‘idagi bemorlar asosan sartanlar va betta-blokatorlar kombinatsiyasini qo‘llagan bemorlardan iborat bo‘lgan. 80 yosh va undan yuqori bo‘lgan guruhda 4 bemor bo‘lib, ular angiotenzinga aylanuvchi ferment ingibitorlari, sartanlar va kalsiy antagonistlardan iborat 2 komponentli hamda sartanlar, betta- blokatorlar, diuretiklardan iborat 3 komponentli gipotenziv dorilarni qabul qilgan (7-rasm).



7–rasm. Anamnezida AG bo‘lgan, hozirda AQB maqsadli ko‘rsatkichlarga erishilgan bemorlarda gipotenziv dorilarning har bir guruhlari bo‘yicha tahlili.

XULOSALAR:

1. Anamnezida arterial gipertenziya bo‘lgan, hozirda arterial qon bosimining maqsadli ko‘rsatkichlariga erishilmagan 497 nafar bemorlarning 67% 18-64 yoshda, 32% bemorlar 65-79 yoshda va 1% bemor 80 yoshdan yuqoriligi aniqlandi.

2. Ushbu bemorlarda gipotenziv dori vositalari tahlil qilinganda, 18-64 yoshgacha bo‘lgan bemorlarning 80% gipotenziv dorilar qabul qiladi, 20% qabul qilmaydi. 65-79 yoshgacha bo‘lgan guruhda esa 89% qabul qiladi, 11% qabul qilmaydi. 80 yoshdan katta bemorlarning esa barchasi qabul qiladi.

ADABIYOTLAR

1. Галяви Р.А., Михопарова О.Ю., Ощепкова О.Б., Фролова Э.Б. Артериальная гипертензия и сахарный диабет // Вестник современный клинической медицины // – 2014 (7):1. – С.78-84.
2. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Клинические рекомендации // Российская ассоциация эндокринологов. – 2020. – С.43.
3. Жито А.В., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В. и др. Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него // Матер. XXII Научно-практической конференции «Российская наука в современном мире».

– 2019.
4. Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В., и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: Е-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 892-899.
5. Скибицкий В.В., Киселев А.А., Фендрикова А.В. Эффективность хронофармакотерапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа //Рациональнаф фармакотерапия в кардиологии. – 2018;14(6). Стр.846-851.
6. Фендрикова А.В., Гутова С.Р. и др. Особенности суточного профиля артериального давления, показателей артериальной жесткости и структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией с нарушениями углеводного обмена//Системный гипертензии// -2018.Том 15. №3. Стр.44-50.
7. Goodall R, Alazawi A, Hughes W, Bravis V, Salciccioli JD, Marshall DC, Crowley C, Shalhoub J. Trends in type 2 diabetes mellitus disease burden in European Union countries between 1990 and 2019. Sci Rep. 2021;11(1):15356–15356.
8. Gregg EW, Cheng YJ, Srinivasan M, Lin J, Geiss LS, Albright AL, Impera tore G. Trends in cause specific mortality among adults with and without diagnosed diabetes in the USA: an epidemiological analysis of linked national survey and vital statistics data. Lancet (London, England). 2018;391(10138):2430–40.
9. Vetrone LM, Zaccardi F, Webb DR, Seidu S, Gholap NN, Pitocco D, Davies MJ, Khunti K. Cardiovascular and mortality events in type 2 diabetes cardiovascular outcomes trials: a systematic review with trend analysis. Acta Diabetol. 2019;56(3):331–9.
10. Yun JS, Ko Sh. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. Metabolism. 2021;123:154838.

ТРАВМАТОЛОГИЯ

УДК: 616.728-2-0001.7-089 (575.173)

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРИЧИН РАЗВИТИЯ, ПРОФИЛАКТИКИ И ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ КОКСАРТРОЗА ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР)

Юсупова И.А.[1], Джураев А.М.[2], Машарипов К.[1]
[1]Ургенческий филиал Ташкентской медицинской академии
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии

XULOSA

Taqdim etilgan maqola zamonaviy adabiyotlar sharhi bo’lib va koksartrozga olib keluvchi tug’ma va orttirilgan kasalliklarining hozirgi holatini aks ettiradi. Maqolada ko’rsatilgan kasalliklarning etiologiyasi va davolash tamoyillari bo’yicha, zamonaviy qarashlarni hisobga olgan holda guruhlarga bo’lingan. Deyarli barcha kasalliklarning dastlabki bosqichlarida profilaktika va o’z vaqtida davolashga alohida ahamiyatga ega ekanligi alohida ta’kidlab otilgan. Koksatros kelib chiqishining oldini olishda har xil, erta bajariladigan xirurgik operatsiyalar turlari haqida ham ma’lumot berilgan.

Kalit so’zlar: *chanoq son bo’g’ini, Legg-Calve-Perthes kasalligi, koksartroz.*

SUMMARY

This review article presents the current understanding of congenital and acquired diseases of the musculoskeletal system that ultimately lead to the development of coxarthrosis. The diseases discussed are divided into groups according to modern perspectives on etiology and treatment principles. The authors emphasize that, for nearly all such diseases, early prevention and timely treatment at initial stages are especially important. This also applies to surgical interventions and their role in preventing the progression of coxarthrosis.

Keywords: *hip joint, Legg-Calve-Perthes disease, coxarthrosis.*

Коксартроз – это дегенеративное заболевание тазобедренного сустава, приводящее к его разрушению и имеющее хронический характер течения.

Болезнь характеризуется нарушением анато-

мо-функционального суставного гемостаза различной степени тяжести [1,2]. При коксартрозах, особенно, при диспластических изменениях подвергаются не только отдельные элементы сустава, но почти всегда в процесс вовлекаются все структурные единицы. Например: вертлужная впадина, головка бедра, меняется нормальное взаимоотношение сустава, (шеечно-диафизарный угол в норме 127 градусов). При этой патологии, несомненно, страдает качество жизни больных. С каждым годом количество больных с данной патологией неуклонно растёт, несмотря на меры профилактики, и разъяснительные работы среди населения. По данным международной статистики, число больных коксартрозом колеблется среди населения земного шара от 10 % до 12 % в числе всех заболеваний ОДС [3,4].

Коксартрозы занимают одно из ведущих мест по инвалидности населения. Коксартрозы в общей структуре суставной патологии занимают второе место после гонартрозов, по частоте заболеваемости и первое место- по срокам временной и стойкой утраты трудоспособности [5,6,].

Лечением этого заболевания в своей практической деятельности, нередко сталкиваются хирурги, детские ортопеды, педиатры. Целью лечения должно быть своевременная диагностика и восстановление нормальных соотношений и биомеханики в суставе во избежания развития в дальнейшем разрушения сустава. Только своевременное распознавание может предупредить наступление заболевания - коксартроза [7,8,9]. Одним из первых симптомов коксартроза является боль и хромота. Нередко может быть только один симптом – функциональное укорочение конечности.

Иногда только боль может предшествовать заболеванию. На первых стадиях заболевания, боль возникает после нагрузки на сустав (ходьба, физическая активность). Затем боль начинает появляться и при покое, приобретая хронический характер, беспокоя больного почти постоянно [9].

Подростковый возраст – это возраст от 10 до 19 лет (ранний подростковый возраст – 10-14 лет; поздний подростковый возраст -15-19 лет).

Боль в тазобедренном суставе у подростков может быть следствием следующих групп заболеваний:

- группа заболеваний, возникающих после травмы (посттравматический артрит);
- группа заболеваний аутоиммунного характера (ювенильный ревматоидный артрит, артрит при СКВ, полимиозит);
- группа заболеваний инфекционного характера (септический артрит, реактивный артрит, перенесенный остеомиелит, артрит tbs этиологии);
- группа артрозов, рассматриваемых как осложнение ортопедических заболеваний. Коксартроз часто является следствием или осложнением следующих заболеваний: дисплазии тазобедренного сустава, эпифизеолиза головки бедра, болезни Легга-Кальве Пертеса или может быть на фоне злокачественных заболеваний (опухоли, нейробластомы).

Посттравматические коксартрозы напрямую связаны с перенесенной травмой. Зачастую это связано с силой травмы и моментом воздействия повреждающего агента. Некоторые авторы указывают на врожденную дисплазию соединительной ткани, слабость хряща, мягких тканей костей и суставов. На это указывает и то, что у некоторых людей одна и та же травмирующая сила вызывает различной степени повреждения. У некоторых людей травма исчезает бесследно, а у некоторых развиваются осложнения в виде посттравматического коксартроза.

Травмы вызывают типичные клеточные реакции на повреждения, без повреждения элементов сустава или с минимальным повреждением связок или сухожилий (асептические процессы). Для профилактики развития деструктивных заболеваний в суставе необходимо обратить внимание на профилактику заболевания. Например, применение ранней иммобилизации в суставе после травмы или медикаментозное лечение [10].

При необходимости следует применить хирургическое лечение в виде различных видов остеотомий. Реконструктивные операции позволяют улучшить анатомическую ось бедра и предотвратить дальнейшее разрушение хряща. После консервативного и оперативного лечения в таких случаях имеет значение качественная медицинская реабилитация во избежание возможных осложнений [11,12].

Для аутоиммунных заболеваний и заболеваний злокачественного характера, характерны воспалительные процессы вследствие аутоиммунной реакции собственных Т и В-лимфоцитов. Такая реакция приводит к специфическому хроническому воспалению в пораженных тканях, в частности в ТБ суставе, к быстрой альтерации и лизису элементов и структур сустава. После перенесенных этих процессов в суставе развиваются необратимые, порой глубоко деструктивные изменения разрушающего характера. Причина аутоиммунных заболеваний, разрушающих суставы неизвестна, однако существует множество теорий возникновения данных заболеваний: теория поликлональной активации В-лимфоцитов, теория о генетической предрасположенности (специфические мутации), нарушения контроля иммунной реакции, [13,14].

Для диагностики заболевания используют различные критерии, связанные с определением специфических аутоантител, элементов клеточной сенсибилизации и циркулирующих иммунных комплексов [15,16].

Профилактика и лечение коксартроза тазобедренного сустава при иммунных заболеваниях сводится к специфическому лечению ревматологических забо-

леваний и в дальнейшем к замене сустава - эндопротезированию.

Следующая группа - заболевания инфекционной природы.

Все виды заболеваний данной группы представляют собой возникновение воспаления в суставе, как ответная реакция на общий воспалительный процесс в организме. Воспаление в суставе - синовит, повторяющийся несколько раз в течении 6 месяцев или года, как ответная реакция на травму может вызывать необратимые изменения в суставе.

Частота их встречаемости от 3 до 80 на 100000 детей в возрасте от 4-12 лет [9].

Различают следующие патогенетические механизмы развития нарушений в суставе:

1) реакция синовиальных клеток на воспаление, развитие асептического воспаления за счет макрофагальной реакции;

2) выброс биологически активных веществ (цитокинов) провоцирует сосудистые и клеточные изменения в суставе. Дегенеративно-дистрофические изменения в тканях, сосудах, в костной системе обуславливают развитие раннего коксартроза. Для диагностики аутоиммунных заболеваний используют следующие критерии: наличие лихорадки, СОЭ, лейкоцитоз, наличие С-реактивного белка, хромота, боли в суставе. Применяют инструментальные методы обследования (рентгенография, ультразвуковое обследование, МРТ и компьютерную томографию) которые позволяют дифференцировать костные и тканевые изменения в полости сустава. Для предупреждения развития коксартроза вследствие инфекционных поражений, необходимо диагностировать процесс на ранних этапах и начать своевременное лечение: антибиотикотерапию, исключение нагрузки на пораженный сустав, этиотропное применение НПВП и применение физиотерапевтических процедур. При несвоевременном лечении данной группы заболеваний может возникнуть повторное асептическое воспаление, которое в дальнейшем приведет к разрушению гиалинового хряща сустава [20,26].

По частоте возникновения коксартрозов, именно, в молодом возрасте ортопедические заболевания занимают одно из ведущих мест. Зачастую они приводят к дегенеративно-дистрофическим процессам в суставе и развитию коксартроза. Рассмотрим следующие заболевания: дисплазия тазобедренного сустава, болезнь Лега-Кальве-Пертеса, юношеский эпифизеолиз, состояния после консервативного и оперативного лечения ВВБ, болезнь Пертеса, варусная деформации шейки бедра, последствия перенесенного остеомиелита и последующий патологический вывих бедра. [14,15,16,17,18].

Дисплазия тазобедренного сустава – заболевание, характеризующееся недоразвитием элементов тазобедренного сустава с одной или с 2-х сторон различной степени тяжести. Количество заболевших девочек намного больше, чем мальчиков 8:1.

Диагностика определения заболевания – это клинический осмотр ребенка ортопедом уже в роддоме, УЗИ обследование, рентгенография ТБ суставов в 3,4-х месячном возрасте.

Для профилактики развития коксартроза, применяют функциональные методы лечения: ношение раздвигающих шин, физиотерапевтические процедуры (массаж, парафин) на область пораженного сустава. В тяжелых случаях применяют реконструктивные внесуставные и внутрисуставные операции для создания анатомо-биомеханически выгодного положения ТС [3,4,15].

Болезнь Легга-Кальве-Пертеса относится к группе остеохондропатий, этиология неизвестна, в основном болеют мальчики. Соотношение мальчиков/девочек -5:1.

Чаще отмечается одностороннее поражение. [8,9]. Существуют различные теории возникновения данного заболевания: травматическая, гормональная теория. Иногда причину заболевания определить не удаётся. В основе заболевания лежат 4 стадии развития заболевания, которые включают в себя стадию некроза, фрагментацию, восстановление и период остаточных явлений. Весь период заболевания занимает 3-5 лет. Основные жалобы больных на боль, хромоту, ограничение движений в тазобедренном суставе.

Исходом заболевания часто является коксартроз. При несвоевременном лечении болезнь прогрессирует и заканчивается резкой деформацией головки бедра [10,11,22,23]. При лечении основное внимание должно быть уделено на восстановление кровотока в головке бедра. Для этого полностью исключаются нагрузки на сустав в течении месяца, иногда нескольких месяцев. Используют миниинвазивные процедуры, оперативная туннелизация для обеспечения восстановления кровообращения в головке. В тяжелых случаях проводят декомпрессионные операции, разгружающие головку бедра или комбинированные хирургические вмешательства.

Юношеский эпифизеолиз головки бедра (ЮЭГБ) также характеризуется остеонекрозом головки бедра. Поражает в основном подростков (12-15 лет). В этиологии имеет значение гипофизарное ожирение [8,9,24,25]. На фоне гормональных расстройств, ожирения, происходит некроз в метафизарной зоне эпифиза бедра и постепенная утрата округлой формы головки. Болезнь характеризуется ранним развитием коксартроза. На начальных этапах может наблюдаться только хромота и незначительные боли после физической активности. Для профилактики заболевания рекомендуется ведение здорового образа жизни, полноценное сбалансированное питание, занятие физической активностью [14,15,20,21].

В тяжелых случаях применяют эндопротезирование сустава. [9]. Из этого всего, необходимо сделать вывод, что для профилактики развития вторичного юношеского коксартроза необходимо соблюдать сле-

дующие принципы:

1. Коррекция избытка массы тела. Чередование отдыха и физической активности. Сбалансированное питание. Достаточное употребление витаминов и белков. Немаловажное значение имеет укрепление организма физическими нагрузками.

2. Для выявления заболеваний, ведущих в дальнейшем к развитию коксартроза на ранних стадиях, применение ранних диагностических методов определения заболевания и обращение особого внимания со стороны родителей на здоровье и физическое состояние своих детей. При возникновении малейших жалоб, даже незначительных болей в области тазобедренных суставов, своевременное обращение к специалистам ортопедам.

3. Умение выбора адекватного лечения с учетом степени тяжести заболевания. При необходимости применения реконструктивных операций в суставе для обеспечения восстановления анатомо-биомеханического состояния пораженного сустава.

Все вышеперечисленные ортопедические заболевания в подростковом возрасте часто приводят к развитию коксартроза. Основная наша цель своевременное лечение и профилактика развития коксартроза в пораженных тазобедренных суставах. Именно путем своевременной профилактики и по необходимости консервативных или оперативных методик лечения можно остановить процесс разрушения сустава. В последних исследованиях при изучении ортопедических патологий тазобедренного сустава, особое внимание уделено восстановлению анатомической оси бедра и предотвращению дальнейшего разрушения хряща путем внесуставных операций в виде подвертельных остеотомий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтеева Н. Х., Коршунова Г. А., Зоткин В. В., Норкин И. А. Ортопедические и неврологические аспекты развития раннего коксартроза у детей с дисплазией тазобедренных суставов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова 2016; (1): 55–61.
2. Дохов М. М., Барабаш А. П., Куркин С. А., Норкин И. А. Результаты хирургического лечения деформаций проксимального отдела бедренной кости при дисплазии тазобедренных суставов у детей. Фундаментальные исследования 2015; 1 (часть 9): 1810–1814.
3. Крутикова Н. Ю., Виноградова А. В. Болезнь Легга – Кальве – Пертеса. Вопросы современной педиатрии 2015; 14 (5): 548–552).
4. Оллаберганов М.И., Рузибаев Р.Ю. Влияние резекции желудка на возникновение остеопороза // Проблемы биологии и медицины. – 2021. №4. Том. 129. – С. 239-244
5. Петров А. Б., Дохов М. М., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Экспериментальное обоснование применения коррекционного протеза надвертлужной области при хирургической профилактике диспластического коксартроза. Современные проблемы науки и образования 2015; (6-0): 6).
6. Рубашкин С. А., Сертакова А. В., Дохов М. М., Тимаев М. Х. Методы хирургического лечения болезни Легга – Кальве – Пертеса у детей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016: 11 (1): 84–88).
7. Сертакова А. В. Патогенетическое обоснование новых принципов диагностики степени тяжести и оценки эффективности лечения дисплазии тазобедренных суставов у детей: автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов, 2013; 18 с.).
8. Сущук Е. А., Колесникова И. Ю., Запорощенко А. В. и др. Острые артропатии: диагностика, дифференциальная диагностика и неотложная терапия в амбулаторной практике. Лекарственный вестник 2015; 4 (60): С. 29-41
9. Li C., et al. Comprehensive analysis of pathological changes in hip joint capsule of patients with developmental dysplasia of the hip // Bone Joint Res. – 2021. – 10(9). – p.558–570.
10. Longo U.G., et.al. Developmental Hip Dysplasia: An Epidemiological Nationwide Study in Italy from 2001 to 2016 // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – 18. – 6589. – P.1-9.
11. Mehdizadeh M., et al. Transgluteal ultrasonography in spica cast in postreduction assessment of developmental dysplasia of the hip // J. Ultrasound. – 2020. – 23. – P.509–514.
12. Merchant R., Singh A., Dala-Ali B., Sanghrajka A.P., Eastwood D.M. Principles of Bracing in the Early Management of Developmental Dysplasia of the Hip // Indian Journal of Orthopaedics. – 2021. – 11. – P.1-11.
13. Paez C., et al. Ligamentum Teres Transfer During Medial Open Reduction in Patients with Developmental Dysplasia of the Hip // J. Iowa Orthop. – 2021. – 41(1). – P.47-53.
14. Park H.S., et al. Diagnostic Performance of a New Convolutional Neural Network Algorithm for Detecting Developmental Dysplasia of the Hip on Anteroposterior Radiographs // Korean J. Radiol. – 2021. – 22(4). – P.612-623.
15. Pavone V., et al. Dynamic and Static Splinting for Treatment of Developmental Dysplasia of the Hip: A Systematic Review // Children. – 2021. – 8/104. – p.1-12
16. Roposch A., Protopapa E., Malaga-Shaw O., Gelfer Y., Humphries P., Ridout D., Wedge J.H. Predicting developmental dysplasia of the hip in at-risk newborns // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2020. – 21:442. – P.1-8.
17. Sari A.S., Karakus O. Is experience alone sufficient to diagnose developmental dysplasia of the hip without the bony roof (alpha angle) and the cartilage roof (beta angle) measurements? A diagnostic accuracy study // Medicine. – 2020. – 99:14. – P.1-5.

18. Scorcelletti M., Reeves N.D., Rittweger J., Ireland A. Femoral anteversion: significance and measurement // Journal of Anatomy. – 2020. – 237. – P.811–826
19. Swarup I., Ge Y., Scher D., Sink E., Widmann R., E. Dodwell. Open and Closed Reduction for Developmental Dysplasia of the Hip in New York State. Incidence of Hip Reduction and Rates of Subsequent Surgery // J. Bone Joint Surg. Open Access. – 2020. – e0028. – P.1-6.
20. Theunissen W., van der Steen M., van Douveren F., Witlox A., Tolk J.Timing of Repeat Ultrasound Examination in Treatment of Stable Developmental Dysplasia of the Hip // J. Pediatr. Orthop. – 2021. – 41. – P.203–208.
21. Uchida S., Kizaki K., Hirano F., Martin H.D., Sakai A. Postoperative Deep Gluteal Syndrome After Hip Arthroscopic Surgery // The Orthopaedic Journal of Sports Medicine. – 2020. – 8(9). – P.1-9.
22. Walter S.G., Endler C.H.J., Remig A.C., Luetkens J.A., Bornemann R., Placzek R. Risk factors for failed closed reduction in dislocated developmental dysplastic hips // International Orthopaedics. – 2020. – 44. – P.2343–2348.
23. Wu H., Wang Y., Tong L., Yan H., Sun Z. The Global Research Trends and Hotspots on Developmental Dysplasia of the Hip: A Bibliometric and Visualized Study // Frontiers in Surgery. – 2021. – V.8. – Article 671403. – P.16
24. Yu R., Gunaseelan L., Malik A., et al. Utility of Clinical and Ultrasonographic Hip Screening in Neonates for Developmental Dysplasia of the Hip // Cureus. – 2021. – 13(10). – P.8
25. Yuan Z., Li Y., Hong K., Wu J., Canavese F., Xu H. Poor delineation of labrum and acetabular surface on arthrogram is a predictor of early failure of closed reduction in children aged six to 24 months with developmental dysplasia of the hip // J. Child. Orthop. – 2020. – 14. – P.372-378.
26. Zhang G., Li M., Qu X., Cao Y., Liu X., Luo C., Zhang Y. Efficacy of closed reduction for developmental dysplasia of the hip: midterm outcomes and risk factors associated with treatment failure and avascular necrosis // J. Orthop. Surg. Res. – 2020. – 15:579. – P.8

УДК: 616.24-008.4-036:575.1-053.32

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ КРОВИ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Салихова К.Ш.[1], Абдурахманова Ф.Р.[1], Ишниязова Н.Д.[2], Агзамходжаева Б.У.[1]
[1]Республиканский специализированный научно практический медицинский центр педиатрии,
[2]Ташкентский педиатрический медицинский институт

XULOSA

Tug'ma pnevmoniya (VP) – bu yangi tug'ilgan chaqaloqning og'ir kasalligi bo'lib, u tug'ilgandan keying birinchi soatlarda transplatsentar infektsiya va homila o'pkasiga homila suvlari yoki onaning tug'ilish yo'llari orqali o'tishi natijasida rivojlanadi.

Tadqiqotdan ko'zlangan maqsad: *muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda tug'ma pnevmoniya rivojlanishida pnevmoproteinlarning rolini aniqlash.*

Tadqiqot materiallari va usullari. *Tug'ma pnevmoniya (TP) bilan tug'ilgan 78 nafar muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar tekshirildi. Pnevmoproteinlar - D surfaktant protein (SPD) va Klara hujayralarining secretor oqsili (BKK) tarkibini o'rgandik.*

Xulosa. *Olingan ma'lumotlar pnevmoproteinlar sintezining pasayganligini ko'rsatadi, bu esa muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlarda o'pkaning yuqumli kasalliklarga qarshi himoyasini zaiflashtiradi*

Kalit so'zlar: *muddatidan oldin tug'ilgan chaqaloqlar, tug'ma pnevmoniya, pnevmoproteinlar.*

SUMMARY

Congenital pneumonia (CP) is a severe lung disease of newborns that develops in the first hours after birth as a result of transplacental infection and penetration of pathogens into the lungs of the fetus from the amniotic fluid or during passage through the mother's birth canal.

The aim of the study: *to study the role of pneumoproteins in the development of congenital pneumonia in premature infants.*

Materials and methods. *78 premature infants with congenital pneumonia (CP) were examined. The content of pneumoproteins - surfactant protein D (SPD) and secretory protein of Clara cells (SCP) were studied.*

Conclusions. *The obtained data indicate a reduced synthesis of pneumoproteins, which contributes to a weakening of the anti-infective protection of the lungs in premature infants.*

Keywords: *premature newborns, congenital pneumonia, pneumoproteins.*

Недоношенность – одна из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, которая связана с высокой смертностью преждевременно родившихся детей и их инвалидизацией в последующем. Вместе с тем высокая частота повреждений незрелых внутренних органов и систем организма недоношенных детей в постнатальном периоде способствует формированию у них тяжелой патологии, внося немалый вклад в мировую проблему роста жизнеопасных заболеваний, программируя будущее здоровье населения [1,2]. Врожденная пневмония (ВП) – это тяжелое заболевание лёгких новорожденных, которое развивается в первые часы после рождения в результате трансплацентарного инфицирования и проникновения возбудителей в легкие плода из околоплодных вод или при прохождении по родовым путям матери, которая оказывает существенное влияние на дальнейшее физическое развитие ребенка, и может способствовать формированию хронической бронхолегочной болезни [1,2]. Одним из механизмов формирования дыхательных расстройств является повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, что ведет к ухудшению газообмена. Целостность аэрогемодинамического барьера может быть оценена посредством измерения уровней специфических секреторных белков, называемых пневмопротеинами [3].

Пневмопротеины – это спецефические белки эпителия легких, из которых наименее изученными являются – сурфактантный протеин D (СПD) и секреторный белок клеток Клара (БКК). СПD – один из белков сурфактанта, осуществляет контроль за количеством апоптотических и некротизированных клеток и способствует восстановлению альвеолярного эпителия после повреждения в легочных путях. Данный белок обладает антиоксидантным свойством, ингибируя образование свободных радикалов и предотвращает оксидативное повреждение легочной ткани. [3,5].

СПD – компонент сурфактанта легких, проду-

цируемый альвеолярными клетками II типа. Анализ литературы подтверждает, что CPD является уникальным фактором коллагеноподобных коллектинов, играющих значимую роль во врожденном иммунитете и антителозависимом иммунном ответе [5,6,8].

Клетки Клара – это эпителиальные клетки, выстилающие терминальные бронхиолы. Установлено, что они работают как стволовые клетки при восстановлении бронхолегочного эпителия. В обычных условиях клетки Клара обновляются очень медленно, а при повреждении легкого сначала их пролиферативная активность резко возрастает, а затем при длительном воздействии патологического фактора происходит их истощение и гибель. Данные клетки вырабатывают белок – белок клеток Клара (БКК), который является ингибитором протеаз, обладает иммуносупрессивной и противовоспалительной функцией, предупреждает слипание бронхиол и разрастание соединительной ткани в легких, уменьшает воспаление [4, 5, 7, 9].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ стало изучение роли пневмопротеинов в развитии врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (ВП), со сроком гестации 31,3±0,2 нед., со средней массой тела 1608,5±125,47 гр., находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных РСНПМЦ Педиатрии, которые и составили основную группу. Контрольную группу составили 20 условно здоровых недоношенных новорожденных без признаков врожденной пневмонии и дыхательной недостаточности.

Степень дыхательной недостаточности при рождении оценивалась по шкале Сильвермана.

Кроме клинико-лабораторной и рентгенологической диагностики были проведены специальные биохимические методы исследования, которые заключались в определении CPD и БКК методом ИФА с использованием поликлональных антител, набором реактивов фирмы “Biovendor” (Чехия).

Статическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0. Статистические методы включали определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки (m), а достоверность различий статистических совокупностей оценивалась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t). Для выявления взаимоотношений между изучаемыми показателями применялся корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение анамнестических данных матерей обследованных новорожденных показало наличие отягощенных факторов риска в антенатальном периоде: наличие анемии в 35% случаев, хориоамнионита в 14,1% случаев, инфекция органов мочевыделительной системы в 44,8 % случаев. У детей основной группы наблюдались симптомы дыхательной недостаточности с первых минут рождения, которые проявлялись признаками тахипное или эпизодами апноэ, втяжением межреберий или западением грудины, раздуванием крыльев носа и пенистым отделяемым изо рта, потребностью в дыхательной поддержке не менее 48 часов. Рентгенологическое подтверждение патологии легких характеризовалось усилением бронхососудистого рисунка и местами понижением прозрачности легочных полей. С целью профилактики и лечения респираторного дистресс синдрома (РДС). проводили экзогенную сурфактантную терапию 41% новорожденным.

В респираторной поддержке нуждались все дети основной группы. Из них на аппарате ИВЛ находились 27 (34,6%) младенцев, у остальных новорожденных основным методом респираторной поддержки был метод CPAP(Continuous Positive Airway Pressure) у 18 (23%) и кислородотерапия через носовые канюли у 33 (42,3%) младенцев.

Для оценки выраженности РДС применяли адаптированную шкалу Сильвермана–Андерсена (Silverman W., Andersen D., 1956). У недоношенных новорожденных основной группы при суммарной оценке равной 4 баллам – расценивали как РДС 1ст., 5-6 баллов – РДС 2 ст., > 6 баллов – РДС 3 ст. У данной категории детей клинические проявления дыхательной недостаточности, такие как понижение сатурации кислорода в крови были диагностированы в 100% случаев, выраженность одышки – в 55,1%, приступы апноэ – в 52,5% и западение грудной клетки – в 34,6% случаев.

РДС 1 степени диагностирован у 15% детей основной группы, II степени у 47,4% детей и III степени у 37,1% детей основной группы. У 30% детей контрольной группы отмечались признаки транзиторной тахипное при рождении (Табл.1.). У 37,1% новорожденных отмечались неадекватные показатели кислотно-основного состояния с выраженным высоким содержанием лактата и метаболическим ацидозом.

Оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана

Группа	РДС I ст 2-3 баллов	РДС II ст 4-6 баллов	РДС III ст >6 баллов
Основная группа n=78	12(15,4%)	37(47,4%)	29 (37,1%)
Группа контрольная n=20	6(30%)	0	0

Сурфактантный белок D (SP-D) является одним из основных ключевых регуляторов функции альвеолярных макрофагов в легких. Даже умеренное снижение концентрации SP-D в бронхоальвеолярной жидкости сопровождается увеличением частоты респираторных инфекций у детей, а избыток SP-D является фактором риска развития аллергических заболеваний респираторного тракта. Отсутствие SP-D бронхоальвеолярной жидкости увеличивает риск бактериальной колонизации верхних и нижних дыхательных путей и способствует возникновению бактериемии.

Содержание пневмопротеина SP-D в крови у недоношенных новорожденных при врожденной пневмонии (нг/мл).

Сравнительная оценка содержания CPD выявила, что на 3 сутки жизни у новорожденных 1 группы отмечается достоверное снижение его уровня относительно показателей контрольной группы (298,6±46,7 нг/мл. и 629,5±68,4 нг/мл соответственно). В динамике наблюдения у этих детей на 7 день содержание CPD значительно снизилось относительно исходного показателя. При этом, его средние значения составили 125,6±35,4 нг/мл, что в 4,3 раза ниже показателя контрольной группы (542,3±35,4 нг/мл). Это свидетельствует о неспособности легочного эпителия к выработке этих белков, которые создают необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких. Нами выявлена закономерная обратная корреляционная зависимость уровня CPD со степенью выраженности уровня дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана ($r= -0,6$ $p<0,05$).

Оценка уровня белков клеток Клара в сыворотке крови на 3 сутки жизни у этих детей показала, что у новорожденных основной группы содержание этого белка также значительно ниже показателей у новорожденных контрольной группы и составило 3,0±0,64 нг/мл против 5,6±0,4 нг/мл ($p<0,01$). Белок клеток Клара выполняет функцию защиты от вредных воздействий и предупреждает слипание бронхиол, уменьшает воспаление. Понижению содержания белка способствует разрушение клеток Клара, что свидетельствует о неблагоприятном течении патологического процесса [7].

К концу неонатального периода у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией отмечалось сравнительное снижение показателей пневмопротеинов SP-D и CCP в сыворотке крови в 1,7 и 1,4 раза соответственно, по сравнению с детьми контрольной группы. Также выявлена связь между концентрацией SP-D в крови и степенью тяжести острого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных.

ВЫВОДЫ

Ввиду того, что эти белки участвуют в снижении поверхностного натяжения в альвеолах на границе воздух и жидкость, их уровень в крови отражает степень повреждения гематоальвеолярного барьера. Снижение содержания пневмопротеинов может быть связано с тем, что альвеолярные макрофаги способны поглощать и разрушать SPD и с тем, что из-за повреждения легочного эпителия и нарушения проницаемости капилляров при воспалении происходит «утечка» SPD в системный кровоток что приводит к повышенной восприимчивости органа к инфекциям. Это может быть одним из факторов усиления воспаления в легких и повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям. Полученные данные свидетельствуют о пониженном синтезе пневмопротеинов, что способствует ослаблению антиинфекционной защиты легких у недоношенных новорожденных. Низкое содержание пневмопротеинов свидетельствует о неспособности легочного эпителия к выработке этих белков, которые создают необходимые условия для целостности альвеол и антиинфекционной защиты легких [7,8]. Также необходимо отметить, что это связанно с низкой функциональной активностью клеток Клара, которые являются основными протекторами респираторного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карпова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленюшкина А.А., Ли А.Г., Малютина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко А.В. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017; 4: 133-148.
2. Врожденные пневмонии / И. М. Лысенко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2021. – № 1 (37). – С. 42-48.

3. Журавлева, Л. Н. Уровень содержания белка клеток Клара при респираторном дистресс-синдроме и врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных / Л. Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2 (34). – С. 9-13.
4. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Писарев В.М. Белок клеток Клара (club cell protein) – новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии. Общая реаниматология. 2014;10(6):6-14. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-6-14
5. Шилова Н.А., Андреев А.В., Харламова Н.В., Сытова Л.А., Песенкина А.А. Этиология и патогенез врожденной пневмонии. особенности у недоношенных детей. Акушерство и гинекология. 2021; 2: 40-https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.40-47
6. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В. Пневмонии у новорожденных детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 3: 214–223.DOI: 10.26442/26586630.2021.3.20106
7. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сурфактантные белки A и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы. Терапевтический архив. 2020; 92 (3): 109–115. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000275
8. Хорольский Д.В., Клименко А.А., Кондрашов А.А. и др. Биомаркеры интерстициального заболевания легких при системной склеродермии и их значение. Клиницист 2022;16(4):10–8. DOI: 10.17650/1818-8338- 2022-16-4-K658
9. Rallis D, Bozidis P, Sotiropoulou M, Ragia G, Baltogianni M, Dermitzaki N, Maragoudaki E, Manolopoulos VG, Gartzonika K, Antoniou K, Giapros V. Club cell secretory protein (CC16) polymorphisms in preterm neonates with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr. 2025 May 15;184(6):344. doi: 10.1007/s00431-025-06169-7. PMID: 40374938; PMCID: PMC12081523

УДК: 618.14:612.017:612.6

ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Мусаходжаева Д.А.[1], Азизова З.Ш.[1], Рустамова Н.Б.[1], Маннобжонов П.Б.[1], Магзумова Н.М.[2], Исмаилова Д.У.[3], Шаикрамова Н.Х.[4]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Ташкентский государственный медицинский университет,
[3]Ургенчский государственный медицинский институт,
[4]Республиканский центр повышения квалификации медицинских работников МЗ РУз

XULOSA

Adenomioz bu, endometriyal to‘qimaning miometriyga kirib borishi, surunkali yallig‘lanish va reproduktiv funktsiyaning buzilishi bilan tavsiflanadigan, gormonlarga bog‘liq keng tarqalgan ginekologik kasallikdir. Adenomioz bilan bog‘liq bepushtlikda immune mexanizmlar yetarlicha o‘rganilmaganligi, mazkur yo‘nalishda maqsadli tadqiqotlar o‘tkazishni dolzarb etadi.

***Ushbu tadqiqotning maqsadi** – reproduktiv holatga qarab adenomioz tashhisli ayollarda qon zardobidagi yallig’lanishni chaqiruvchi sitokinlar va xemokinlar (MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2) darajasining o‘ziga xos xususiyatlarini baholashdir. Tadqiqotda reproduktiv yoshdagi 66 nafar ayol ishtirok etdi: ularning 41 nafari adenomioz tashhisi bilan (23 nafari fertiliteti saqlangan, 18 nafari birlamchi bepusht), 25 nafari esa 25–35 yoshlik sog‘lom ayollardan iborat nazorat guruhini tashkil etdi. MCP-1, IP-10, IL-6 va IL-2 kontsentratsiyalari immunoferment tahlili orqali aniqlandi.*

Natijalar adenomiozli bemorlarda MCP-1 va IL-6 darajalari ishonchli oshganini, IP-10 va IL-2 darajalari esa kamayganini ko‘rsatdi. Ushbu molekulalar adenomioz rivojlanishi va prognozini baholashda potensial biobelgi (biomarker) sifatida qaralishi mumkin.

***Kalit so‘zlar:** adenomioz, bepushtlik, sitokinlar, xemokinlar, immune javob, reproduktiv salomatlik.*

SUMMARY

Adenomyosis is a common hormone-dependent gynecological disorder characterized by the invasion of endometrial tissue into the myometrium, chronic inflammation, and impaired reproductive function. The immune mechanisms underlying infertility in adenomyosis remain insufficiently understood, highlighting the need for targeted research.

***This study aimed** to assess serum levels of key pro-inflammatory cytokines and chemokines in women with adenomyosis according to their reproductive status. 66 women of reproductive age were examined, including 41 patients with confirmed adenomyosis – 23 with preserved fertility and 18 with primary infertility – and 25 clinically healthy women of the same age range (25–35 years) as controls. Serum concentrations of MCP-1, IP-10, IL-6, and IL-2 were measured by solid-phase ELISA. Compared with controls, patients with adenomyosis showed a significant increase in MCP-1 and IL-6 levels and a decrease in IP-10 and IL-2 levels. These molecules may serve as potential biomarkers for the development and progression of adenomyosis.*

***Keywords:** adenomyosis, infertility, cytokines, chemokines, immune response, reproductive health.*

ВВЕДЕНИЕ

Аденомиоз представляет собой одну из форм внутреннего эндометриоза, характеризующуюся инвазией эндометриоидных желез и стромы в толщу миометрия. В последние годы участились сообщения о том, что аденомиоз не только сопровождается хронической тазовой болью и менструальными нарушениями, но также является значимым фактором риска бесплодия. Однако точные механизмы, связывающие аденомиоз с нарушениями фертильности, остаются до конца не изученными [4]. Существует всё больше доказательств, что ключевую роль в патогенезе аденомиоза играет хроническое стерильное воспаление и иммунный дисбаланс. Наиболее выраженные изменения касаются системы цитокинов – сигнальных молекул, участвующих в координации врождённого и адаптивного иммунитета, а также в процессах ангиогенеза, апоптоза и тканевого ремоделирования [1]. Нарушение баланса между провоспалительными и регуляторными цитокинами может способствовать патологической инвазии эндометрия, формированию фиброза и ухудшению рецепторной

чувствительности эндометрия, особенно в условиях сниженной фертильности [3]. Наибольший научный интерес представляют MCP-1 (хемоаттрактант моноцитов), IP-10 (CXCL10, интерферон-индуцируемый хемокин), IL-6 (классический медиатор воспаления) и IL-2 (регулятор Т-клеточного ответа). Однако на сегодняшний день отсутствуют систематизированные данные о сравнительном профиле этих молекул у женщин с аденомиозом в зависимости от состояния репродуктивной функции [2].

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка особенностей сывороточного уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов у женщин с аденомиозом в зависимости от репродуктивного статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование была включена 41 женщина репродуктивного возраста (25 - 35 лет), находившаяся под наблюдением в акушерском отделении Городского родильного комплекса № 3 города Ташкента, с клинически и инструментально подтверждённым диагнозом аденомиоза. Все пациентки с аденомиозом были разделены на 2 группы в зависимости от репродуктивного статуса: 23 женщины с сохранённой фертильностью и 18 пациенток с первичным бесплодием. Критериями включения служили: отсутствие других выраженных гинекологических патологий, таких как миома матки или наружный эндометриоз, регулярные менструальные циклы, а также добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались пациентки младше 25 и старше 35 лет, с острыми или хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндокринными нарушениями (в том числе синдром поликистозных яичников, гиперпролактинемия), иммунными или аутоиммунными заболеваниями, беременностью на момент обследования, а также те, кто принимал гормональные препараты, иммуномодуляторы или цитостатические средства в течение трёх месяцев до начала исследования. Участницы, отказавшиеся от участия или не соответствовавшие требованиям протокола, также были исключены из анализа. Контрольную группу составили 25 клинически здоровых женщин репродуктивного возраста, не имеющих признаков гинекологической патологии и имевших естественную беременность в анамнезе.

Иммунологические исследования выполнялись в лаборатории «Иммунология репродукции» Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Определение концентраций MCP-1, IP-10, IL-6 и IL-2 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия) и «БиоХимМак» (Россия), в соответствии с инструкциями производителя. Все пробы анализировались в двух параллелях, результаты выражались в пг/мл.

Все результаты подвергались детальной статистической обработке с использованием методов вариационной статистики. Анализ данных выполнялся при помощи специализированного программного пакета «BioStat LE 7.6.5», обеспечивающего многофакторный анализ и статистическую проверку гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными жалобами, предъявляемыми пациентками с аденомиозом, являлись указания на хроническую тазовую боль (68,3%), дисменорею (63,4%), диспареунию (60,9%), бесплодие при регулярной половой жизни без применения методов контрацепции (43,9%). При ультразвуковом исследовании выявлены патогномоничные признаки аденомиоза (девиация матки, изменение ее формы, асимметрия передней и задней стенок, диффузно и очагово расположенные гетеротопии, изменение толщины переходной зоны (junctional zone), неоднородность базального слоя эндометрия) у подавляющего большинства пациенток (97,4%).

По результатам иммунологических исследований у женщин с аденомиозом выявлены существенные изменения цитокинового профиля, включая уровни MCP-1, IP-10, IL-6, IL-2, по сравнению с показателями контрольной группы.

Анализ полученных данных показал, что уровень MCP-1 у женщин с сохранённой фертильностью достоверно выше значений контрольной группы ($p<0,5$), а при бесплодии уровень MCP-1 был почти в 1,5 раза выше данных контрольной группы ($p<0,01$). MCP-1 – это хемокин из семейства CC-хемокинов, играющий ключевую роль в регуляции миграции и инфильтрации моноцитов/макрофагов в очаг воспаления. Он синтезируется различными типами клеток – эндотелиоцитами, фибробластами, макрофагами, гладкомышечными клетками – в ответ на провоспалительные сигналы, такие как IL-1β, TNF-α и LPS [5]. Повышенный уровень MCP-1 свидетельствует о нарастающем хроническом воспалении и усилении клеточной инфильтрации в миометрии, особенно выраженном у женщин с нарушенной репродуктивной функцией (табл.).

Уровень IL-6 был повышенным у всех женщин с аденомиозом. Однако, максимальное значение наблюдалось у женщин с аденомиозом на фоне бесплодия ($p<0,001$). Интерлейкин-6, обладающий плейотропным эффектом, играет ключевую роль в развитии и поддержании воспалительных процессов. При аденомиозе IL-6 синтезируется клетками стромы и эпителия эндометрия, а также активированными иммунными клетками, инфильтрирующими миометрий. Его продукция усиливается под действием провоспалительных стимулов, таких как IL-1β и TNF-α, что поддерживает хроническое воспаление в очаге патологии [7]. IL-6 стимулирует продукцию белков острой фазы, усиливает дифференцировку В-лимфоцитов и способствует сдвигу Т-клеточного иммунного ответа в сторону Th1, снижая регулятор-

ную активность Treg-клеток. Это способствует нарушению иммунного гомеостаза, активации ангиогенеза и тканевому ремоделированию, характерному для аденомиоза. Повышенные уровни IL-6 у женщин с аденомиозом особенно часто регистрируются у пациенток с нарушенной фертильностью, что позволяет рассматривать его как возможный иммунный маркер неблагоприятного репродуктивного прогноза [8].

Сывороточный уровень цитокинов у обследованных женщин

Показатели, пг/мл	Контрольная группа, n=25	Основная группа, n=41	
		Фертильные, n=23	С бесплодием, n=18
MCP-1	171,14±9,02	205,81±10,52*	245,65±12,91*
IL-6	7,58 ± 1,71	12,3 ± 0,89*	16,8 ± 0,97*
IP-10	110,61 ± 7,18	98,42 ± 6,45	92,5± 4,28*
IL-2	9,24 ±1,89	6,15±1,45*	4,3 ± 1,57*

Примечание. – значения достоверны по отношению к контрольной группе (p > 0,05 – 0,001).

IP-10 – это провоспалительный хемокин, экспрессируемый в ответ на действие интерферона-γ (IFN-γ). Он синтезируется различными клетками – макрофагами, дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами и некоторыми эпителиальными клетками – в условиях воспаления и вирусной инфекции [6]. Выявлено, что у фертильных пациенток с аденомиозом наблюдалась тенденция к снижению концентрации IP-10, в то время как у женщин с бесплодием уровень данного цитокина был достоверно ниже значений контрольной группы (92,5± 4,28 пг/мл против 110,61 ± 7,18 пг/мл (p<0,05) (табл.1.). Полученные данные указывают на снижение Th1-ответа и ослабление иммунного контроля над патологической васкуляризацией, что может способствовать прогрессии заболевания.

Интерлейкин-2 (IL-2) – ключевой цитокин клеточного звена иммунного ответа, вырабатываемый активированными $CD4^+$ Т-лимфоцитами (преимущественно Th1) в ответ на антигенную стимуляцию. Он регулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, активирует NK-клетки, а также поддерживает баланс между эффекторными и регуляторными Т-клетками (Treg), обеспечивая иммунную толерантность и надзор [8]. В условиях аденомиоза снижение уровня IL-2 свидетельствует об угнетении Т-клеточного иммунного ответа, ослаблении противовоспалительного контроля и снижении иммунного надзора за патологической пролиферацией эндометриоидной ткани. Это, в свою очередь, способствует хронизации воспаления, снижению фертильности [9]. Таким образом, снижение IL-2 при аденомиозе рассматривается как один из механизмов иммунной дисрегуляции, участвующий в патогенезе заболевания и репродуктивной дисфункции. Анализ полученных данных установил, что достоверное снижение его уровня у пациенток с аденомиозом (6,15 ± 1,45 пг/мл при фертильности и 4,30 ± 1,57 пг/мл при бесплодии) по сравнению с данными контрольной группы (9,24 ± 1,89 пг/мл; p < 0,001) указывает на угнетение клеточного звена иммунитета (табл.1.). Дефицит IL-2, вероятно, способствует снижению цитотоксического надзора и созданию условий для персистенции патологических клеток эндометрия в миометрии.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженного иммуновоспалительного дисбаланса у женщин с аденомиозом, особенно в группе пациенток с нарушенной фертильностью. Повышенные уровни MCP-1 и IL-6 отражают активацию врождённого звена иммунной защиты, сопровождающуюся усиленной инфильтрацией иммунных клеток и развитием фиброзных изменений. Снижение концентрации IP-10 указывает на угнетение Th1-опосредованного клеточного иммунного ответа и преобладание ангиогенных процессов, что способствует нарушению рецептивности эндометрия. Существенное уменьшение уровня IL-2 у пациенток с бесплодием отражает ослабление активности Т-клеточного звена иммунитета и недостаточный иммунный контроль над патологической тканью. Таким образом, выявленные изменения цитокинового и хемокинового профиля при аденомиозе подчёркивают участие иммунных механизмов в патогенезе заболевания и их связь с нарушением репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с аденомиозом выявлены выраженные нарушения хемокинового и цитокинового профиля по сравнению с контрольной группой, что отражает системную активацию иммунного воспаления, которые свидетельствует об усилении врождённого иммунного ответа, хронического воспаления и возможной гормонорезистентности.

2. Наиболее выраженные иммунологические сдвиги отмечены у пациенток с нарушенной фертильностью, что подтверждает участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе бесплодия при аденомиозе.

3. Изученные маркёры (MCP-1, IL-6, IP-10, IL-2) могут рассматриваться в качестве потенциальных биомаркеров активности воспаления и прогноза репродуктивной функции, а также использоваться при разработке индивидуализированных подходов к терапии аденомиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.С., Попов А.А. Аденомиоз: современные аспекты диагностики и лечения // Акушерство и гинекология. – 2020. – №6. – С.

20–25.
2. Безус Н.В., Плиско И.В. Цитокиновый профиль у пациенток с аденомиозом и хроническим воспалением матки // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, №2. – С. 55–61.
3. Гетманская И.Н., Муртазалиева Д.А. Роль иммунных механизмов в патогенезе аденомиоза // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, №1. – С. 34–40.
4. Дубовицкая Н.Ю. Роль провоспалительных цитокинов в развитии бесплодия при эндометриозе и аденомиозе // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – №3. – С. 76–80.
5. Кулаков В.И., Сидорова И.С. Иммунные аспекты патогенеза аденомиоза // Гинекология. – 2017. – Т. 19, №5. – С. 12–16.
6. Медведев М.Ф., Сухих Г.Т. Цитокины в репродуктивной медицине: значение и перспективы применения // Российский журнал акушерства и гинекологии. – 2020. – №4. – С. 10–15.
7. Морозова Т. Ю., Калинина Е. В. Цитокины и хемокины в репродуктивной медицине // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 1. – С. 17–23.
8. Огай В.А. Хемокины и их роль в патогенезе гинекологических заболеваний // Вестник акушерства и гинекологии. – 2022. – №1. – С. 45–50.
9. Шевченко И.В., Орлова М.С. Иммунологическая дисрегуляция при аденомиозе и бесплодии: молекулярные механизмы // Медицинский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 23, №2. – С. 22–28.

УДК: 618.14-006.36-089

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМАХ СОЧЕТАНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗА (ОБЗОР)

Мусаходжаева Д.А.[1], Исанбаева Л.М.[2], Азизова З.Ш.[1], Ишмуратова Л.Э.[2], Шаикрамова Н.И.[2],Рустамова Н.Б.[1], Маннобжонов П.Б.[1]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Республиканский центр повышения квалификации медицинских работников МЗ Руз

XULOSA

Bachadon miomasi va endometriozning qo'shma kechishi zamonaviy akusherlik va ginekologik amaliyotning dolzarb va murakkab muammosidir. Bachadon miomasi va endometriozning rivojlanishida immunitet tizimi asosiy rol o'ynaydi, chunki uning parametrlarini o'zgarishi kasallikning rivojlanishiga hissa qo'shadigan immunitet tanqisligini hosil qiladi.

***Ushbu sharhning maqsadi** bachadon miomasi va endometriozning bir vaqtning o'zida kechishi paytida immunitet tizimidagi o'zgarishlar bo'yicha joriy ilmiy ma'lumotlarni tahlil qilish va umumlashtirishdir.*

***Materiallar va usullar.** Ushbu sharhni tayyorlash uchun mioma va endometriozning kombinatsiyalangan kursida immunitet tizimidagi o'zgarishlarni tavsiflovchi ilmiy nashrlar batafsil o'rganildi. Shu maqsadda PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar xalqaro ma'lumotlar bazalarida 2015 yildan 2025 yilgacha bo'lgan davrda manbalar bo'yicha qidiruv o'tkazildi.*

***Natijalar.** Adabiyot ma'lumotlari mioma tugunlari va endometriozlik o'choqlarini sinxron rivojlanishi va barqaror o'sishini ta'minlaydigan yagona immunopatogenetik «nuqsonlik doira» mavjudligini tasdiqlaydi.*

***Kalit so'zlar:** bachadon miomasi, endometrioz, immune tizim, sitokinlar, qo'shma kechuvchi ginekologik patologiya.*

SUMMARY

The combined course of uterine myoma and endometriosis is a relevant and complex problem of modern obstetric and gynecological practice. The immune system plays a key role in the development of uterine myoma and endometriosis, since changes in its parameters form an immunodeficiency that contributes to the progression of the disease.

***The aim of the review** is to analyze and summarize current data on changes in the immune system in the combined course of uterine myoma and endometriosis.*

***Materials and methods.** To prepare this review, scientific publications describing changes in the immune system in the combined course of myoma and endometriosis were studied in detail. For this purpose, a search for sources was conducted in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar for the period from 2015 to 2025.*

***Results.** The literature data confirm the existence of a single immunopathogenetic «vicious circle» that ensures the synchronous development and stable growth of fibroid nodes and endometriosis foci.*

***Keywords:** uterine fibroids, endometriosis, immune system, cytokines, combined gynecological pathology.*

Миома матки и эндометриоз занимают лидирующие позиции среди гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста. Частота их сочетания достигает, по различным данным, от 12% до 27% случаев, что значительно усложняет клиническое течение и тактику ведения пациенток. Оба заболевания относятся к хроническим гормонозависимым патологиям, в основе которых лежит не только эндокринный дисбаланс, но и выраженные нарушения иммунного гомеостаза. Иммунная система играет ключевую роль в развитии миомы матки и эндометриоза: изменение активности клеточного и гуморального иммунитета, нарушение апоптоза, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов формируют локальный патологический микроклимат, способствующий прогрессированию заболевания [2,7].

Сочетанное течение миомы матки и эндометриоза представляет собой актуальную и сложную проблему современной акушерско-гинекологической практики. Оба заболевания относятся к числу наиболее распространённых доброкачественных гинекологических патологий у женщин репродуктивного возраста и являются важными причинами хронической тазовой боли, менструальных дисфункций и бесплодия.

Миома матки – это моноклональная доброкачественная опухоль миометрия, которая развивается на фоне гормональной стимуляции эстрогенами и прогестероном и характеризуется локальным нарушением клеточного роста, ангиогенеза и воспалительного микроклимата. По данным литературы, миома диагностируется у 25–50% женщин старше 35 лет. Эндометриоз – хроническое заболевание, связанное с ростом ткани, сходной по строению с эндометрием, за пределами полости матки. Частота эндометриоза у женщин репродуктивного возраста достигает 10–15%, а среди пациенток с бесплодием этот показатель возрастает до 40–50% [3,6].

По последним эпидемиологическим данным, сочетанное течение миомы матки и эндометриоза выявляется примерно у 12–27% пациенток, что значительно превышает вероятность их изолированного существования и указывает на наличие общих патогенетических звеньев. В последние годы большое внимание исследователей сосредоточено на изучении роли ключевых провоспалительных и регуляторных цитокинов, а также факторов ангиогенеза, которые не только участвуют в патогенезе миомы матки и эндометриоза, но и служат связующим звеном, объясняющим их частое сочетанное течение.

На современном этапе исследований установлено, что при сочетании миомы матки и эндометриоза ведущую роль в патогенезе играют ключевые провоспалительные цитокины, хемокины и факторы ангиогенеза, которые формируют взаимосвязанный воспалительно-пролиферативный микроклимат и обеспечивают выживание патологически изменённых тканей [9,10].

Одним из центральных медиаторов является фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), который активирует каскад транскрипционного фактора NF-κB и стимулирует продукцию других провоспалительных молекул, таких как интерлейкин-1 бета (IL-1β) и интерлейкин-6 (IL-6). При миоме матки TNF-α способствует гиперплазии клеток миометрия, ремоделированию внеклеточного матрикса и повышает экспрессию факторов роста сосудов, в частности VEGF, что определяет васкуляризацию узлов и их устойчивый рост. В случае эндометриоза TNF-α активирует макрофаги и перитонеальные клетки, поддерживая продукцию IL-6 и IL-8, что усиливает воспаление и способствует поддержанию жизнеспособности эктопического эндометрия [11,13].

IL1β – (Интерлейкин1 бета) - представляет собой один из ключевых провоспалительных цитокинов, относящихся к семейству IL-1, и играет ведущую роль в инициации и поддержании воспалительной реакции в тканях репродуктивной системы. С научной точки зрения IL-1β синтезируется преимущественно активированными макрофагами, дендритными клетками и моноцитами в ответ на тканевое повреждение, гипоксию и наличие патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [15,18].

При миоме матки повышенная экспрессия IL-1β способствует активации матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), что ускоряет деградацию коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса миометрия. Это создаёт благоприятные условия для роста и инвазии клеток миоматозного узла в окружающие ткани. Исследования Wang et al., 2020; Nouri et al., 2021 показывают, что уровень IL-1β напрямую связан с активностью локального воспаления внутри узлов и периузловой стромы.

В контексте эндометриоза IL-1β также выполняет ключевую роль в создании воспалительного микроклимата перитонеальной полости. Повышенная концентрация IL-1β в перитонеальной жидкости индуцируют продукцию других провоспалительных цитокинов и хемокинов (включая IL-6, IL-8, MCP-1) и способствуют адгезии и имплантации эктопического эндометрия. Кроме того, IL-1β активирует эндотелиальные клетки, увеличивая сосудистую проницаемость и стимулируя ангиогенез в зоне эндометриоидных имплантов. Это подтверждается данными различных исследовательских групп, где описана тесная корреляция уровня IL-1β с тяжестью и распространённостью эндометриоза [16,19].

IL8 – (Интерлейкин8) или CXCL8, относится к ключевым хемокинам семейства CXC и выполняет сразу две важные функции: он активирует и направляет миграцию нейтрофилов и макрофагов в область воспаления, а также стимулирует неоангиогенез, который жизненно необходим для роста и поддержания патологических тканей. Синтез IL-8 происходит преимущественно в активированных макрофагах, эпителиальных и эндотелиальных клетках под влиянием

провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-1β. После активация IL-8 запускает хемотаксис нейтрофилов, поддерживает их функциональную активность, стимулирует высвобождение протеолитических ферментов и формирование реактивных форм кислорода, тем самым усиливая и стабилизируя локальный воспалительный очаг. Одновременно этот хемокин индуцирует экспрессию сосудистых факторов роста и активирует пролиферацию эндотелиальных клеток, что способствует активному образованию новых сосудов в зоне патологии [20,23].

При миоме матки многочисленные исследования показывают, что уровень экспрессии IL-8 в ткани миоматозных узлов достоверно выше, чем в нормальном миометрии. Усиление продукции IL-8 связано с активацией сигнальных путей NF-κB и MAPK, которые индуцируются TNF-α и IL-1β. В условиях хронического воспаления IL-8 не только поддерживает миграцию и активацию иммунных клеток, но и стимулирует рост гладкомышечных клеток миометрия, что напрямую способствует увеличению размеров узлов. Параллельно он активирует эндотелиальные клетки и индуцирует VEGF-зависимые механизмы ангиогенеза, формируя развитую сосудистую сеть внутри миоматозной ткани. Ряд авторов подчёркивает, что уровень IL-8 в плазме крови и в ткани узлов коррелирует с динамикой их роста и риском рецидива после лечения, а также отражает степень активности локального воспалительного инфильтрата, богатого макрофагами и нейтрофилами [21,22].

При эндометриозе IL-8 также играет существенную роль в поддержании воспалительного микроклимата и ангиогенеза. Исследования показывают, что его концентрация в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом значительно выше, чем у здоровых женщин. Макрофаги перитонеальной полости и клетки эктопического эндометрия активно секретируют IL-8 в ответ на воспалительные стимулы, что приводит к привлечению новых нейтрофилов и моноцитов, поддерживающих продукцию других цитокинов и усиливающих хроническое воспаление. Внутри эндометриоидных очагов IL-8 одновременно стимулирует формирование новых сосудов, создавая условия для стабильного кровоснабжения и дальнейшего роста эктопического эндометрия. Клинические наблюдения показывают, что уровень IL-8 коррелирует с выраженностью болевого синдрома и тяжестью эндометриоза [1,16].

Современные литературные данные подчёркивают, что при сочетанном течении миомы матки и эндометриоза IL-8 играет роль ключевого звена, объединяющего воспалительные и ангиогенные механизмы обеих патологий. Под действием TNF-α и IL-1β усиливается его синтез как в миоматозной ткани, так и в эндометриозных имплантах, что стимулирует миграцию и активацию макрофагов и нейтрофилов, поддерживает хронический воспалительный микроклимат и обеспечивает полноценный ангиогенез. В совокупности это создаёт благоприятные условия для стабильного питания и пролиферации патологических структур, что объясняет их устойчивый рост и рецидивирующее течение у одной и той же пациентки. Таким образом, IL-8 выступает не только маркёром активности воспалительного процесса, но и важной мишенью для новых таргетных терапевтических подходов при лечении сочетанной патологии миомы матки и эндометриоза [11,14].

MCP1 – (Моноцитарный хемоаттрактантный белок1). Среди наиболее значимых хемокинов, участвующих в формировании хронического воспаления и регуляции клеточной инфильтрации в тканях миомы матки и эндометриоза, особое место занимают MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) и MIP-1β (Macrophage Inflammatory Protein-1β). Современные данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что именно эти хемокины обеспечивают стойкий приток моноцитов и макрофагов в зону патологических изменений, создавая устойчивую воспалительную инфильтрацию и поддерживая пролиферацию тканей [8,16].

При миоме матки MCP-1 играет ведущую роль в организации микровоспалительного окружения внутри миоматозных узлов. Этот хемокин активно синтезируется клетками миометрия, фибробластами и локально присутствующими макрофагами под действием провоспалительных цитокинов, в частности TNF-α и IL-1β. Высокая экспрессия MCP-1 обеспечивает постоянный рекрутинг циркулирующих моноцитов в узел и их дифференцировку в активированные макрофаги, которые, в свою очередь, продуцируют факторы роста и ангиогенеза, включая VEGF. Благодаря такому механизму MCP-1 способствует поддержанию локального воспаления и стимулирует рост миоматозных клеток, что напрямую связано с увеличением размеров узлов и их рецидивами после лечения. Кроме того, отмечается, что концентрация MCP-1 в ткани узла может коррелировать с интенсивностью болевого синдрома у пациенток [9,11].

При эндометриозе MCP-1 играет не менее значимую роль. Он обнаруживается в повышенной концентрация в перитонеальной жидкости и в тканях эндометриоидных очагов. Здесь MCP-1 вырабатывается макрофагами, мезотелиальными клетками и самими клетками эктопического эндометрия под действием аналогичных стимулов. Этот хемокин обеспечивает массовый приток моноцитов к эктопическим имплантам, их активацию и персистенцию в зоне очагов. В результате формируется устойчивое воспалительное поле, которое поддерживает жизнеспособность эндометриозной ткани и защищает её от эффективной иммунной элиминации. MCP-1 также опосредованно усиливает ангиогенез за счёт активации макрофагов, продуцирующих VEGF, что способствует развитию сосудистой сети, питающей эндометриозные импланты [12,23].

MIP1β – (Макрофагальный воспалительный

белок1 бета). MIP-1β действует синергично с MCP-1 и выполняет дополняющие функции в обоих заболеваниях. В миоме матки MIP-1β усиливает миграцию не только моноцитов, но и Т-лимфоцитов в область узлов, поддерживая персистенцию воспалительного инфильтрата и модулируя локальный иммунный ответ. В эндометриозных очагах MIP-1β активирует макрофаги и способствует поддержанию их функциональной активности, что поддерживает продукцию провоспалительных цитокинов и рост эктопической ткани. Повышенные уровни MIP-1β в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом связывают с более выраженным болевым синдромом и склонностью заболевания к рецидивам [10,24,25].

При сочетанном течении миомы матки и эндометриоза MCP-1 и MIP-1β действуют как ключевые связующие элементы общего воспалительного каскада. Их гиперпродукция обеспечивает интенсивный и длительный приток макрофагов и лимфоцитов в обе патологические зоны, что поддерживает хронический воспалительный микроклимат, стимулирует ремоделирование ткани и способствует ангиогенезу. В совокупности MCP-1 и MIP-1β создают биохимическую среду, благоприятную для синхронного роста миоматозных узлов и эндометриозных имплантов у пациентки, что объясняет их частое сочетание и обуславливает необходимость поиска таргетных противовоспалительных и иммуномодулирующих подходов для комплексного лечения данной гинекологической патологии [18,22].

IP10 – (Белок 10, индуцируемый интерферономгамма). Из всего многообразия хемокинов, участвующих в воспалительных и опухолевых процессах органов репродуктивной системы, особенно выделяется IP10 (Interferon GammaInduced Protein 10), известный также под названием CXCL10, привлекающий к себе внимание исследователей. Этот хемокин входит в подсемейство CXC и является одним из ключевых эффекторов интерферон-гамма-зависимого пути активации врождённого и адаптивного иммунного ответа. В нормальных условиях IP-10 играет важную роль в формировании Th1-ответа и в регуляции активности NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. Высокий уровень IP-10 способствует хемотаксису этих клеток к зоне воспаления, их активации и выполнению противоопухолевой и противоинфекционной функции [3,7].

При миоме матки и эндометриозе IP-10 вырабатывается преимущественно макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в ответ на стимуляцию интерфероном-гамма и провоспалительными цитокинами, такими как TNF-α и IL-1β. Повышение уровня IP-10 в ткани миомы связано с усилением локального воспаления и активации интерферон-зависимого каскада, что должно способствовать усилению цитотоксической активности NK-клеток и Т-лимфоцитов. Аналогично, в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом уровень IP-10 выше, чем у здоровых женщин, что отражает активность локального воспалительного процесса и привлечение иммунных клеток к зоне эктопического эндометрия [6,12].

Однако данные современных исследований демонстрируют парадоксальный эффект: несмотря на значительное повышение уровня IP-10 при сочетанном течении миомы матки и эндометриоза, функциональная активность NK-клеток у этих пациенток снижена. Этот феномен объясняется рядом взаимосвязанных механизмов. С одной стороны, хроническое воспаление и высокая концентрация провоспалительных цитокинов приводят к феномену «иммунного истощения» – NK-клетки и Т-лимфоциты подвергаются длительной активации, что сопровождается экспрессией ингибиторных рецепторов и утратой цитотоксической функции. С другой стороны, в микросреде патологической ткани активно экспрессируются молекулы иммунного торможения, такие как PD-L1 (лиганд программированной клеточной смерти 1), которые блокируют активацию эффекторных клеток даже при наличии высоких концентраций IP-10. Дополнительно, выработка регуляторных цитокинов, включая IL-10 и TGF-β, усиливает иммунную толерантность, что подавляет способность NK-клеток к распознаванию и лизису атипичных клеток миомы и эктопического эндометрия [14,23].

Таким образом, при сочетанном течении миомы матки и эндометриоза IP-10 одновременно отражает активность интерферонового пути и воспалительного процесса и выступает как индикатор нарушения механизма врождённого иммунного надзора. Это подтверждает современные клинические наблюдения, согласно которым у пациенток с высоким уровнем IP-10 и одновременным снижением активности NK-клеток наблюдается более тяжёлое и рецидивирующее течение обоих заболеваний.

В совокупности IP-10 рассматривается не только как потенциальный маркёр воспалительной активности, но и как молекулярная мишень для новых иммунокорригирующих подходов, направленных на восстановление эффективного противоопухолевого и противоэндометриоидного иммунного ответа у данной категории пациенток [18,23].

VEGF – (Сосудистый эндотелиальный фактор роста). Ключевыми регуляторами ангиогенеза в тканях миомы матки и эндометриозных поражениях являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и базальный фактор роста фибробластов (bFGF), которые играют особо важную роль в формировании новой сосудистой сети. Эти молекулы не только способствуют образованию новой сосудистой сети, но и участвуют в регуляции пролиферации, выживания и метаболической активности клеток, что имеет критическое значение для поддержания жизнеспособности быстро растущей патологической ткани [5].

VEGF считается центральным медиатором не-

оангиогенеза в большинстве гиперпластических и опухолевых процессов репродуктивной системы. В норме он экспрессируется клетками эндометрия и миометрия в зависимости от фазы менструального цикла и уровня эстрогенов. При патологических условиях, таких как миома матки и эндометриоз, происходит значительная гиперэкспрессия VEGF в ответ на действие провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) и факторов гипоксии (HIF-1α). В миоматозной ткани VEGF стимулирует рост и разветвление сосудистой сети внутри узлов, что обеспечивает адекватное снабжение кислородом и питательными веществами клеток гладкой мускулатуры и фибробластов. Это особенно важно, учитывая склонность узлов к быстрому увеличению размеров и формированию зон относительной гипоксии в их центральных отделах. Исследования показывают, что уровень VEGF положительно коррелирует с объёмом узлов и выраженностью клинических симптомов, таких как меноррагия и риск кровотечений [14,16].

В эндометриозе VEGF также играет решающую роль. Высокая локальная продукция VEGF макрофагами и клетками эктопического эндометрия обеспечивает активное формирование капиллярной сети вокруг имплантов. Эта сосудистая сеть необходима для устойчивого питания и кислородного обмена, что критически важно для выживания и роста эктопического эндометрия за пределами маточной полости. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что концентрация VEGF в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом достоверно выше, чем у здоровых женщин, а её уровень напрямую связан с тяжестью болевого синдрома и степенью распространённости заболевания [17,24].

bFGF – Базальный фактор роста фибробластов); FGF2. Базальный фактор роста фибробластов (bFGF) дополняет действие VEGF, выполняя роль стимулятора пролиферации фибробластов и эндотелиальных клеток. В миоме bFGF активирует рост стромального компонента и способствует ремоделированию внеклеточного матрикса, что облегчает формирование сосудистых «каналов». При эндометриозе bFGF синергично взаимодействует с VEGF, усиливая ангиогенные сигналы и поддерживая васкуляризацию эктопических очагов, особенно в условиях гипоксии и дефицита питательных веществ [5,19].

При сочетанном течении миомы матки и эндометриоза VEGF и bFGF действуют согласованно и взаимно усиливают патогенетический контур ангиогенеза. Их гиперэкспрессия приводит к избыточному образованию сосудистых структур как внутри миоматозных узлов, так и вокруг эндометриоидных имплантов, создавая благоприятные условия для синхронного роста обеих патологических тканей. Одновременно повышенные уровни VEGF и bFGF способствуют повышению проницаемости сосудов, что объясняет склонность к отёкам тканей и возникновению перитонеального выпота при эндометриозе. Кроме того, активный ангиогенез компенсирует локальную гипоксию, которая в противном случае могла бы ограничивать рост патологических очагов [6,17].

Таким образом, VEGF и bFGF являются ключевыми молекулярными драйверами сосудистого обеспечения патологической ткани при сочетании миомы матки и эндометриоза. Их роль подтверждается многочисленными исследованиями и делает эти факторы перспективными мишенями для антиангиогенной терапии, направленной на подавление роста и прогрессирования данных гинекологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования подтверждают, что миома матки и эндометриоз – взаимосвязанные мультифакторные заболевания, патогенез которых основан на хроническом воспалении и нарушении иммунного надзора. Провоспалительные цитокины, хемокины и факторы ангиогенеза создают среду, способствующую росту и выживанию патологической ткани, в то время как иммунорегуляторные медиаторы поддерживают локальную толерантность. Такой «порочный круг» объясняет тяжёлое течение, рецидивы и высокую коморбидность этих патологий. Ключевые иммуномаркёры (IL1β, IL6, IL8, MCP1, MIP1β, IP10, VEGF, bFGF, IL10, TGFβ) могут служить важными диагностическими и терапевтическими мишенями, открывая возможности для персонализированного подхода и повышения эффективности комплексного лечения пациенток с сочетанной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины. Проблемы репродукции. 2022;28(1):54-64. https://doi.org/10.17116/repro20222801154.
2. Адамян Л.В. (ред.), Андреева Е.Н., Аполихина И.А., Балан В.Е., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А. и др. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). – М. – 2015. – 92 с.
3. Баранов ВС. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(S):5-7. Режим доступа: https: //cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-i-mioma-matki-spozitsii-sistemnoy-genetiki.
4. Волкова С.В., Абитова М.З., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(3):110-114. Режим доступа: https://elibrary.ru/uhykut.
5. Линде В.А., Резник М.В., Маржевская А.М., Тарасенкова В.А., Садыхова Э.Э. Доброкачественные пролиферативные процессы в миометрии у женщин репродуктивного

возраста. // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 4. – С.71-74.
6. Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурносов МИ. Генетические основы коморбидности эндометриоза. Медицинский Совет. 2024;(17):92-102. https://doi.org/10.21518/ms2024-497
7. Резник М.В., Тарасенкова В.А., Собакина Д.А., Линде В.А. Аденомиоз и миома матки с точки зрения коморбидности (обзор литературы) The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium", 2019. Vol. 21. No 2 http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-2
8. Barcena de Arellano M., et al. The role of fibrosis in endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2024;30(6):706–724. doi:10.1093/humupd/dmae023
9. Bulun S. E., Yilmaz B. D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., Garde J. Endometriosis. Endocr Rev. 2019;40(4):1048–1079. doi:10.1210/er.2018-00242
10. Capobianco A., RovereQuerini P., Utriainen L., et al. Endometriosisassociated fibrosis: role of platelets and TGFβ. Hum Reprod Update. 2024;30(6):706–724. doi:10.1093/humupd/dmae023
11. Capobianco A., Taylor R. N. Macrophages and IL10 strategies for immune escape in endometriosis. Front Immunol. 2022; 13:870. doi:10.3389/fimmu.2022.00870
12. Chen Y., Sun H., Wang Z., et al. Elevated IL6 correlates with uterine fibroid size and recurrence. Reprod Sci. 2021;28(5):834–842. doi:10.1177/19337191211010273
13. Chuang T.D., Luo X., Panda H., Chegini N. miR93/106b and their host gene, MCM7, are differentially expressed in leiomyomas and functionally target F3 and IL8. Mol Endocrinol. 2021;26(6):1028–1042. doi:10.1210/me.2012-1117
14. MDPI. Macrophages and immune responses in uterine fibroids. Cells. 2021;10(5):982. doi:10.3390/cells10050982
15. Mei J., Luo L., Zhang Y., et al. Serum IL6 and IL8 levels associate with endometriosis severity. Reprod Biomed Online. 2022;44(2):305–312. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.11.019
16. Nouri K., Wang M., Li X., et al. IL1β levels predict fibroid activity and stromal inflammation. Gynecol Endocrinol. 2021;37(3):247–253. doi:10.1080/09513590.2020.1798709
17. Polat M., Yaralı İ., Boynukalın K., Yaralı H. In vitro fertilization for endometriosisassociated infertility. Womens Health (Lond). 2015;11(3):373–378. doi:10.2217/whe.15.5
18. Rand T., Patel R., Magerle W., Uberoi R. CIRSE standards of practice on gynaecological and obstetric haemorrhage. CVIR Endovascular. 2020;3(4):403–417. doi:10.1186/s42155-020-00159-7
19. Sikora J., SmyczKubańska M., MielczarekPalacz A., KonderaAnasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation – the role of IL8 in pathogenesis of endometriosis. Am J Reprod Immunol. 2017;77(4):116–124. doi:10.1111/aji.12622
20. Sojka D. K., Yang L., Yokoyama W. M. Uterine natural killer cells. Front Immunol. 2019; 10:960. doi:10.3389/fimmu.2019.00960
21. Sun L., Li Y., Zhang C., et al. High IL6 expression in uterine fibroids: correlation with JAK/STAT activation. Endocrine. 2023;78(1):113–122. doi:10.1007/s12020-023-03245-w
22. Wang S., Liu Y., Gong H., et al. Elevated IL1β expression links to fibroid progression via MMP2 and MMP9. Gynecol Endocrinol. 2020;36(1):12–17. doi :10.1080/09513590.2019.1665743
23. Young M., Coffey W., Mikhail L. N. Uterine fibroid embolization: StatPearls review. 2023. (StatPearls Publishing)
24. Zhao Y., Capobianco A., Giudice L. C. Role of IL1β in endometriosis pathogenesis and vascular leak. Reproduction. 2018;156(6):223–231. doi:10.1530/REP-18-0281
25. Zhou W.J., Wang W.J., et al. Regulatory factors of antiinflammatory cytokines in endometriosis. J Endometr Res. 2019; 4:117–129.

618.1.177-089.88-11.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

Хикматова Н.И., Тошева И.И.
Бухарский государственный медицинский институт

XULOSA

Jahon sog’liqni saqlash tashkiloti ma’lumotlariga ko’ra, dunyo bo’ylab har kuni 1 milliondan ortiq odam jinsiy yo’l bilan yuqadigan infektsiyalar bilan kasallanadi. Ushbu infektsiyalarga 30 dan ortiq turli xil bakteriyalar, viruslar va parazitlar sabab bo’ladi. Bir qator tadqiqotchilarning ma’lumotlariga ko’ra, ekstragenital infektsiyalar bilan kasallanish 11,8% ni tashkil etadi. Hozirgi vaqtda polimikrobial infektsiyalar 80% hollarda vulvovaginit, servitsit va tos a’zolarining yallig’lanish kasalliklarini sababi ekanligi aniqlangan. Bugungi kunga qadar ko’plab tadqiqotlar e’lon qilingan bo’lib, ular spermatozoidlarga turli xil kichik sinflarning antikorlarini ishlab chiqarishni ko’rsatadi, shuningdek, reproduktiv organlar to’qimalarida yallig’lanish jarayonining rivojlanishiga javob beradi. Erning spermatozoidiga qarshi autoantikorlar ishlab chiqarilishi aniqlangan, bu esa ayolning reproduktiv funktsiyasining buzilishiga olib keladi. Shuningdek, ayolda reining urug‘ suyuqligiga allergiya paydo bo‘lishi, bachadon bo‘yni shilliq qavatidagi antitanalar tarkibi o‘zgarishi, bu esa doimiy bepushtlikning rivojlanishiga olib kelishi isbotlangan.

Kalit so’zlar: *sensibilizatsiya, reproduktiv funktsiya, allergiya, bepushtlik, homiladorlik immunologiyasi.*

SUMMARY

According to the World Health Organization, more than 1 million people worldwide are infected with a sexually transmitted infection every day. These infections are caused by over 30 different bacteria, viruses and parasites [4]. According to a number of researchers, the incidence of extragenital infection is up to 11.8%. It is now well established that vulvovaginitis, cervicitis and inflammatory diseases of the pelvic organs are caused by polymicrobial infections in 80% of cases. Many studies have been published to date indicating the production of antibodies of different subclasses to sperm, as well as in response to the development of an inflammatory process in the tissues of the reproductive organs [1,4]. It has been established that autoantibodies can be produced against the husband’s sperm, which leads to a disruption of the woman’s reproductive function [5]. Also, it has been proven that a woman develops an allergy to her husband’s seminal fluid, and the composition of antibodies in the cervical mucus of the cervix changes, which leads to the development of persistent infertility [2,3,6].

Keywords: *sensitization, reproductive function, allergy, infertility, immunology of pregnancy.*

Бесплодие – это расстройство мужской или женской репродуктивной системы, определяемое как неспособность добиться беременности после регулярных незащищенных половых актов на протяжении 12 или более месяцев. Бесплодие может быть вызвано состоянием репродуктивной системы мужчины или женщины либо необъяснимыми факторами[4]. Репродуктивное здоровье женщин является важнейшим показателем общего состояния здоровья нации. Нарушения иммунного ответа, в частности сенсибилизация, могут оказывать негативное влияние на репродуктивную систему. Сенсибилизация может возникать как ответ на аллергены, инфекции, лекарства и аутогенные антигены, приводя к дисфункции иммунной регуляции в эндометрии, яичниках и плаценте [1,4]. Сенсибилизация – это патологический иммунологический процесс, при котором организм становится гиперреактивным к воздействию определённых антигенов [5,7]. В последние десятилетия наблюдается рост числа аллергических и аутоиммунных заболеваний, что вызывает необходимость изучения их влияния на репродуктивное здоровье женщин. В данной статье рассматриваются механизмы сенсибилизации, её возможное влияние на фертильность, течение беременности и перинатальные исходы. Проведён анализ современных исследований и клинических наблюдений [2,3,6].

ЦЕЛЬЮ НАСТОЯЩЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась: оценка профиля сенсибилизации у женщин фертильного возраста с диагнозом бесплодие в отношении аллергенов животного и растительного происхождения, а также анализ возможной связи между выявленной сенсибилизацией и нарушениями репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 80 женщин с диагнозом бесплодие (основная группа), в возрасте от 24 до 40 лет (средний возраст 29,5 ± 2,4 года), проживающих в г. Бухара (Республика Узбекистан). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых женщин аналогичного возраста без нарушений репродуктивной функции, проживающих в том же регионе.

Все участницы прошли стандартное клинико-лабораторное обследование, включающее сбор аллергологического и гинекологического анамнеза, гормо-

нальные исследования, ультразвуковую диагностику органов малого таза и анализ овуляторной функции.

Критериями включения в основную группу были:

- возраст 20–40 лет,
- клинически подтверждённый диагноз бесплодия,
- отсутствие хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения.

Исключались женщины с выраженной соматической патологией, перенесёнными онкологическими заболеваниями, а также с установленными хромосомными аномалиями.

Объём исследования включал:

- общий и аллергологический анамнез,
- анализ менструального и репродуктивного статуса,
- гормональные и иммунологические показатели,
- УЗИ органов малого таза,
- оценку овариального резерва и качества эндометрия.

Аллергологическое исследование. Оценка сенсибилизации к аллергенам была проведена с использованием молекулярного аллерготеста ALEX (Allergy Explorer, MADx, Австрия). Исследованию были подвергнуты сыворотки крови всех пациенток. Тест выполнялся строго в соответствии с инструкцией производителя.

- Уровень специфических IgE ≥ 0,1 kU/L расценивался как положительная сенсибилизация.
- Панель аллергенов включала как экстракты (пыльца растений, бытовые и эпидермальные аллергены), так и индивидуальные рекомбинантные и очищенные молекулы (компоненты аллергенов).
- Результаты тестирования позволяли определить, как моносенсибилизацию, так и поливалентную сенсибилизацию, а также риск перекрёстных реакций (например, через пан-аллергены PR-10, профилины и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование основной группы (n=80) показало, что сенсибилизация к различным аллергенам животного и растительного происхождения выявлена у 54 женщин, что составило 67,5%. В контрольной группе (n=30) признаки сенсибилизации отмечались лишь у 6 женщин (20,0%), что статистически значимо (p<0,01).

Распределение сенсибилизации по видам аллергенов:

Вид аллергена	Частота сенсибилизации в основной группе (%)	Частота в контрольной группе (%)
Пыльца злаков (тимофеевка, рожь)	38,8%	10,0%
Домашняя пыль и клещи	31,3%	6,7%
Эпителий кошек и собак	26,3%	3,3%
Плесневые грибы (Alternaria, Cladosporium)	18,8%	0,0%
Пищевые аллергены (яйцо, молоко, орехи)	22,5%	3,3%

У большинства женщин с сенсибилизацией были выявлены также функциональные нарушения репродуктивной системы:

- Нарушения овуляции (по данным УЗИ-мониторинга и гормональных проб) – у 42,6% сенсибилизированных пациенток.
- Снижение уровня прогестерона в лютеиновой фазе – у 48,1% обследованных.
- Тонкий эндометрий (<7 мм) в окне имплантации – у 35,2% женщин с сенсибилизацией против 13,3% в контрольной группе (p<0,05).

Также было выявлено, что при множественной сенсибилизации (наличие антител к ≥3 аллергенам) риск нарушения имплантации и ранних выкидышей увеличивался в 2,7 раза по сравнению с несенсибилизированными женщинами (p<0,01). Сенсибилизация была выявлена у 54 женщин из основной группы (67,5%) и лишь у 6 женщин из контрольной (20,0%), p<0,01.

Наиболее частыми аллергенами были:

Аллерген	Основная группа (%)	Контрольная группа (%)
Пыльца злаков	38,8	10,0
Клещи домашней пыли	31,3	6,7
Эпителий кошек/собак	26,3	3,3
Плесень (Alternaria и др.)	18,8	0,0
Пищевые аллергены	22,5	3,3

Дополнительно у сенсибилизированных женщин отмечались:

- Нарушения овуляции – 42,6%
- Снижение прогестерона в лютеиновой фазе – 48,1%
- Тонкий эндометрий (<7 мм) – 35,2% (против 13,3% в контроле, p<0,05)
- При поливалентной сенсибилизации риск нарушения имплантации увеличивался в 2,7 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространенности сенсибилизации среди женщин с нарушением репродуктивной функции. У 67,5% пациенток с бесплодием была выявлена сенсибилизация к, как минимум, одному аллергену, что значительно превышает аналогичный показатель в контрольной группе (20,0%, $p<0,01$). Это подтверждает наличие взаимосвязи между нарушениями иммунного ответа и снижением фертильности. Наиболее часто выявлялись сенсибилизация к пыльце злаков, клещам домашней пыли и эпителиальным аллергенам животных, что соответствует общепопуляционным данным о ведущих ингаляционных аллергенах. Однако в группе с бесплодием наблюдалась значительно более высокая частота поливалентной сенсибилизации, что указывает на возможное системное нарушение иммунной толерантности.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов, указывающими на значимую роль аллергического воспаления и нарушений регуляции Th1/Th2/Th17-ответа в патогенезе бесплодия (Henes et al., 2012; Журабекова и соавт., 2023). Сенсибилизация может нарушать гормональную регуляцию, снижать рецептивность эндометрия и повышать риск иммунологического конфликта на ранних этапах беременности (Devyatova et al., 2022).

Применение молекулярной диагностики с помощью платформы ALEX позволило выявить не только наличие сенсибилизации, но и её характер – в том числе чувствительность к пан-аллергенам (например, профилинам и PR-10 белкам), которые могут быть ответственны за перекрёстные реакции и хроническую активацию иммунной системы. Это открывает перспективы для персонализированного подхода в планировании лечения таких пациенток, включая возможное использование аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) до наступления беременности. Кроме того, выявленная связь между сенсибилизацией и гормональными нарушениями (снижение уровня прогестерона, нарушения овуляции) указывает на необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с бесплодием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что сенсибилизация к аллергенам животного и растительного происхождения может играть значительную роль в патогенезе бесплодия у женщин фертильного возраста. Высокий процент сенсибилизации (67,5%) среди женщин с бесплодием в сравнении с контрольной группой (20,0%) подтверждает важность иммунологического аспекта в нарушениях репродуктивной функции. Обнаруженные изменения в иммунной регуляции, такие как поливалентная сенсибилизация и ассоциированные гормональные нарушения (снижение уровня прогестерона, нарушения овуляции), указывают на необходимость комплексной диагностики и индивидуального подхода к лечению таких пациенток. Раннее выявление аллергической сенсибилизации и коррекция аллергического воспаления могут значительно повысить эффективность лечения бесплодия и улучшить репродуктивные исходы.

ВЫВОДЫ

Сенсибилизация представляет собой значимый фактор риска для репродуктивной функции женщин. Учитывая рост распространенности иммунопатологий, необходима ранняя диагностика иммунных нарушений у женщин репродуктивного возраста. Комплексный подход с участием иммунолога, эндокринолога и гинеколога позволяет повысить эффективность лечения бесплодия и снизить частоту осложнений беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Узлова Т.В., Лейхнер Е.К., Маркина О.В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности // Вестн. ЮУрГУ. – 2011. – №26. – С. 88-97.
2. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetaltolerance // Trends Immunol. – 2017. – Vol. 38.– P. 272-286.
3. Availablat:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/ru.
4. Papuchova H., Kshirsagar S., Xy L. et al. Three types of HLA-G+ extravillous trophoblasts that have distinct immune regulatory properties // PNAS. – 2020.– Vol. 117. – P. 15772-15777.
5. Uzlova T.V, Lejhner E.K., Markina O.V. Immunologicheskoe besplodie: problem I vozmozhnosti //Vestn. JuUrGU. – 2011. – №2. – P. 100-103.
6. Devyatova, I. E., Vasileva, M. A., & Zaharova, T. I. (2022). Allergic inflammation and reproductive dysfunction: A comprehensive review of molecular mechanisms. Journal of Reproductive Immunology, 141, 103260. https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103260
7. Vass, S., & Petkova, V. (2019). A review of the molecular allergens and the role of allergen-specific immunotherapy in reproductive health. International Journal of Allergy and Immunology, 48(6), 312–320.

УДК 617.735–089.843:612.017.1–092.9

СРАВНИТЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 У ПАЦИЕНТОВ С АНОМАЛИЯМИ РЕФРАКЦИИ ДО ИМПЛАНТАЦИИ ФИОЛ В РАЗЛИЧНЫХ БИОЖИДКОСТЯХ

Камалов З.С.[1], Камилов Х.М.[2], Юсупов А.Ф.[3],Зайнутдинов Н.Н.[3], Азизова З.Ш.[1]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
[3]Республиканский специализированный научно-практический центр микрохирургии глаза

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсади *– рефракция аномалияларига эга беморларда ФИОЛ имплантациясидан олдин ММП-1 ферментининг маҳаллий ва тизимли даражаси ўзига хос хусусиятлари аниқлашдан иборат.*

Материал ва тадқиқот усуллари. *Рефракцион бузилишлар (миопия, гиперметропия ва астигматизм) билан ташхисланган 131 нафар бемор 5 клиник кичик гуруҳга ажратилди. Назорат гуруҳини 20 нафар эмметропияли шахс ташкил қилди. Маҳаллий ММП-1 даражаси кўз олд камераси намлигида, тизимли кўрсаткич эса веноз қонда хирургик аралашувдан олдин аниқланди.*

Тадқиқот натижалари. *Барча кичик гуруҳларда маҳаллий ММП-1 даражасининг назоратга нисбатан статистик ишончли ошганлиги аниқланди; энг юқори кўрсаткич юқори даражали миопияда кузатилди (ўртача 3,3 марта юқори). ММП-1 нинг зардобдаги даражаси назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилмади, бу эса яллиғланиш фаолиятининг маҳаллий хусусиятга эга эканлигини кўрсатади. Энг юқори кўрсаткичлар оғир даражали миопия ва гипермтропия гуруҳларида қайд этилди, бу ФИОЛ имплантацияси олдидан кўзнинг маҳаллий иммун ҳолатини баҳолаш учун маҳаллий мониторингнинг аҳамиятини тасдиқлайди.*

Калит сўзлар: *матриксли металлопротеиназа-1, рефракция аномалиялари, миопия, гиперметропия, астигматизм, ФИОЛ, иммунологик мониторинг, яллиғланиш, ҳужайрадан ташқари матрикс.*

SUMMARY

Objective. *To investigate the features of local and systemic levels of MMP-1 in patients with various forms of refractive anomalies before PIOL implantation.*

Materials and methods. *A total of 131 patients with refractive anomalies (myopia, hyperopia, and astigmatism) were examined and divided into five clinical subgroups. The control group consisted of 20 emmetropic individuals. The local level of MMP-1 was assessed in the anterior chamber fluid, and systemic levels were measured in venous blood before surgery.*

Results. *A statistically significant increase in the local MMP-1 level was established in all subgroups compared to the control group, especially pronounced in high myopia (3.3 times higher). Serum MMP-1 levels did not significantly differ from the control group, indicating a predominantly local character of inflammatory activity. The highest marker expression was observed in subgroups with severe myopia and hyperopia, confirming the importance of local immune monitoring for evaluating the ocular immune environment prior to PIOL implantation.*

Keywords: *matrix metalloproteinase-1, refractive anomalies, myopia, hyperopia, astigmatism, PIOL, immunological monitoring, inflammation, extracellular matrix.*

ВВЕДЕНИЕ

Изучение молекулярных медиаторов, участвующих в воспалительно-регенераторных процессах как до так и после офтальмохирургических вмешательств, представляет собой одно из приоритетных направлений современной экспериментальной и клинической иммунобиологии [1,3]. Среди них особое значение приобретает матриксная металлопротеиназа-1 (ММР-1), относящаяся к семейству коллагеназ, регулирующих деградацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). ММР-1 активно экспрессируется клетками стромы, эпителием и иммунокомпе-

тентными клетками в ответ на хирургическую травму и играет ключевую роль в ремоделировании тканей, эпителизации и развитии фиброзных реакций [1,4].

На системном уровне определение сывороточной концентрации ММР-1 может свидетельствовать о наличии системной воспалительной или деградационно-регенераторной активности, что важно для общего прогноза тканевого ответа у пациента [5]. Однако учитывая высокую степень иммунной и анатомической изолированности глаза, локальное исследование содержания ММР-1 во влаге передней камеры предоставляет более точную информацию о состоянии местного иммунного гомеостаза [4,8]. Такой подход особенно актуален при планировании и проведении имплантации факичных интраокулярных линз (ФИОЛ), когда минимизация рисков фиброза, капсулярной контрактуры и нарушений эпителизации напрямую зависит от предоперационной иммунологической оценки [7,9].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), такие как ММР-1, являются ключевыми ферментами, участвующими в ремоделировании внеклеточного матрикса, который составляет структурную основу тканей глаза [3,6].

Таким образом, комплексное исследование ММР-1 до хирургического вмешательства на системном и локальном уровнях позволяет не только расширить представления о патогенетических механизмах иммунного ответа при аномалиях рефракции, но и служит потенциальной основой для разработки прогностических критериев послеоперационного течения и персонализированных схем терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – определить особенности локального и системного содержания матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) у пациентов с различными формами аномалий рефракции до имплантации факичных интраокулярных линз (ФИОЛ), с целью выявления её прогностической значимости в оценке риска воспалительно-регенераторных нарушений и фиброзных осложнений в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с рефракционными аномалиями, которым планировалась имплантация факичных интраокулярных линз. Все обследованные больные составили основную группу аномалиями рефракции, подразделенных подгруппы. В подгруппу А1 вошли 21 пациентов (30 глаз) с диагнозом миопия высокой степени. В подгруппу А2 вошли 19 пациентов (30 глаз) с диагнозом миопия высокой степени и сложный миопический астигматизм. Подгруппу А3 составили 16 пациента (28 глаз) с диагнозом гиперметропия высокой степени. Подгруппу А4 составили 18 пациента (26 глаз) с диагнозом высокая степень гиперметропии и смешанный астигматизм. В подгруппу А5 вошли 10 пациентов (17 глаз) с диагнозом простой миопический астигматизм. Контрольную группу составили 20 пациентов с эмметропией.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 40 лет, наличие миопии высокой степени (≥6,0 D), отсутствие воспалительных заболеваний органа зрения, отсутствие признаков системной патологии (аутоиммунные, инфекционные и метаболические заболевания), а также добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были наличие в анамнезе увеита, глаукомы, сахарного диабета, аутоиммунных и онкологических заболеваний, ранее перенесённые офтальмохирургические вмешательства, беременность и лактацию.

Иммунологические исследования у обследуемых пациентов проводились в лаборатории иммунорегуляция Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Локальную концентрацию и сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-1 (ММР-1) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем CUSABIO BIOTECH Co., Ltd (ELISA kit) (Китай) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для оценки локального профиля перед хирургическим вмешательством интраоперационно производили забор влаги передней камеры глаза.

После местной анестезии 0,5% раствором проксиметакаина выполняли парацентез роговицы роговичным ножом Mani 1,2 мм (на 3 часах для правого глаза, на 9 часах для левого). Через сформированное отверстие аспирировали 50–100 мкл внутриглазной жидкости, минимизируя риск повреждения эндотелия роговицы. Для стабилизации передней камеры и поддержания внутриглазного давления вводили 100 мкл физиологического раствора через ирригационную систему.

Полученные образцы помещали в стерильные микропробирки и криоконсервировали при -80°С в течение 3 часов до момента анализа.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 6.0». Данные были статистически обработаны с использованием обычных подходов, результаты представлены как выборочное среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m); медиана (Me), характеризующая центральную тенденцию, верхний и нижнего квартили, характеризующие разброс значений показателя у 50% респондентов (Q1–Q3), где Q1 – 25% перцентиль, Me – 50% процентиль, Q3 – 75% процентиль. Достоверность различий средних величин (p) сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). Статистическая значимость различий считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ММР-1 (матричная металлопротеиназа-1) – фермент из семейства матриксных металлопротеиназ, участвующий в деградации коллагена I, II и III типов, ключевых компонентов внеклеточного ма-

трикса, регулирует ремоделирование тканей, заживление, воспаление и фиброз, а его активность зависит от баланса синтеза и ингибирования [2,9].

ММР-1 разлагает структурные белки матрикса, активируясь под действием протеаз, цитокинов (TNF-α, IL-1β) и механических повреждений. Его продукция осуществляется фибробластами, макрофагами, эндотелиальными клетками и усиливается при воспалении или повреждениях [2,7,10].

Анализ содержания ММР-1 на локальном (влага передней камеры) и системном (сыворотка крови) уровнях выявил значимые различия между пациентами с аномалиями рефракции и контрольной группой (эмметропия). Полученные результаты сравнительного анализа приведены в таблице, ниже.

Сывороточное и локальное содержание матриксной металлопротеиназы-1 у обследованных пациентов до имплантации ФИОЛ

Показатель	M±m, пг/мл	Me [Q1; Q3]	p-value
Локальный уровень			
Контроль, (n=20)	3,31±0,25	3,40 [2,76; 3,80]	
A1 (n=30)	10,87±0,70	9,70 [7,77; 12,73]	<0,001*
A2 (n=30)	9,65±0,46	9,36 [7,78; 11,75]	<0,001*
A3 (n=28)	8,62±0,53	8,89 [6,58; 9,42]	<0,001*
A4 (n=26)	8,02±0,52	7,90 [5,44; 10,51]	<0,001*
A5 (n=17)	5,43±0,52	4,72 [3,74; 6,63]	<0,001*
Сывороточный уровень			
Контроль, (n=20)	36,66±1,74	33,82 [30,34; 41,43]	-
A1 - A2, (n=60)	38,10±1,49	38,41 [33,75; 45,45]	>0,05^
A3- A4 - A5, (n=71)	37,89±1,71	39,63 [31,01; 44,66]	>0,05^

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными контрольной группы. ^ -не достоверно по сравнению с данными контрольной группы. Me – медиана, Q1(процентиль) –25%, Q3 (процентиль) – 75%.

Локальный уровень ММР-1

У пациентов с высокой миопией (А1) концентрация ММР-1 была статистически значимо повышена (10,87 ± 0,70 пг/мл, p <0,001), что в 3,3 раза выше контрольных значений. В группе А2 (миопия с астигматизмом) уровень составил 9,65 ± 0,46 пг/мл, что в 2,9 раза выше контроля (p <0,001). Эти изменения подтверждают активное ремоделирование склеры, характерное для миопии высокой степени (табл.1).

В группе А3 (гиперметропия высокой степени) уровень ММР-1 составил 8,62 ± 0,53 пг/мл, что в 2,6 раза превышает контрольные показатели (p <0,001), а в группе А4 (гиперметропия с астигматизмом) концентрация 8,02 ± 0,52 пг/мл была в 2,4 раза выше контрольной (p <0,001). Эти данные свидетельствуют о перестройке внеклеточного матрикса, вероятно, связанной с адаптацией тканей глаза к изменённой рефракционной нагрузке (табл.1).

В группе А5 (простой миопический астигматизм) уровень ММР-1 составил 5,43 ± 0,52 пг/мл, что в 1,6 раза превышает контрольные значения (p <0,001), но значительно ниже, чем при высокой миопии. Это подтверждает менее выраженное вовлечение процессов ремоделирования при данном типе рефракционного нарушения (табл. 1).

Сывороточный уровень ММР-1

Определение иммунологических показателей в сыворотке крови до операции позволяет оценить иммунный статус пациента, выявить возможные системные отклонения и установить корреляционные связи между локальными и системными изменениями, что имеет диагностическую и прогностическую значимость в офтальмологии [5].

Анализ сывороточных иммунологических показателей показал, что значения в группах А1 и А2 были схожими, что свидетельствует о единых механизмах иммунного ответа и воспалительных процессов при высокой миопии и миопии с астигматизмом. Аналогичная тенденция наблюдалась в группах А3, А4 и А5, где различия между показателями также не были статистически значимыми. Это указывает на сходные патофизиологические процессы при гиперметропии высокой степени, гиперметропии с астигматизмом и миопическом астигматизме.

Для повышения репрезентативности данных и обеспечения более точного анализа иммунологических изменений было принято решение объединить группы А1 и А2 в одну выборку, а группы А3, А4 и А5 – в другую. Такой подход может позволить увеличить статистическую достоверность исследования, минимизировать индивидуальные вариации в данных и более объективно оценить различия между пациентами с разными типами аномалий рефракции.

Анализ сывороточного содержания иммунологических показателей у пациентов до имплантации ФИОЛ показал различия между основной группой пациентов с аномалиями рефракции и контрольной группой с эмметропией. Полученные результаты отображены в табл.1. выше.

Анализ сывороточного уровня изучаемого показателя в контрольной группе и у пациентов с различными формами аномалий рефракции (до имплантации ФИОЛ) позволил определить отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми

группами.

У пациентов контрольной группы с физиологической рефракцией (эмметропия), средний уровень изучаемого параметра составил 36,66±1,74 пг/мл, с медианой 33,82 и интерквартильным размахом от 30,34 до 41,43 пг/мл, что может рассматриваться как условная физиологическая норма. Определение данного показателя в условиях базового иммунного гомеостаза позволяет использовать его в качестве референсной точки для сравнительной оценки системных изменений у лиц с нарушениями рефракции.

В основной группе пациентов (А1–А2), включающей лица с высокой степенью миопии и её сложными формами, уровень сывороточного маркера составил в среднем 38,10±1,49 пг/мл, что лишь незначительно превышало контрольные значения. Медиана составила 38,41 при интерквартильном размахе от 33,75 до 45,45 пг/мл. Статистический анализ не выявил достоверных различий по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$). Такие результаты позволяют предположить, что, несмотря на морфофункциональные изменения, характерные для миопии высокой степени, системный уровень данного биомаркера остаётся относительно стабильным. Вероятно, умеренное повышение сывороточной концентрации может отражать компенсаторные механизмы адаптации, а не активную фазу воспалительного или метаболического процесса.

Сходные показатели установлены в группе пациентов с гиперметропией и различными формами астигматизма (подгруппы А3–А5), где средний уровень биомаркера составил 37,89±1,71 пг/мл. Медианное значение – 39,63, а интерквартильный размах варьировал от 31,01 до 44,66 пг/мл. Также не было выявлено статистически значимых отличий от контрольных значений ($p>0,05$), что свидетельствует о сохранении общего иммунного равновесия и отсутствии выраженного системного иммунного дисбаланса при данных формах аномалий рефракции.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о стабильности сывороточного уровня рассматриваемого показателя в условиях дооперационного состояния у пациентов с различными типами аметропии. Вероятно, что данный маркёр не подвергается значительным изменениям под влиянием рефракционной патологии и отражает системную иммунную гомеостазу. Это также указывает на то, что локальные воспалительные процессы, ранее зафиксированные на уровне внутриглазной жидкости, могут не иметь прямой корреляции с системной циркуляцией указанного маркера, что подчёркивает важность параллельного исследования как местного, так и системного иммунного ответа при оценке эффективности и безопасности имплантации ФИОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирсанов Р.С., Полякова И.С., Куликова О.Ю. Содержание металлопротеиназ и цитокинов в водянистой влаге у пациентов с увеитом // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – № 2. – С. 49–54.
2. Козлова О.А., Жигалова А.В., Горохова Н.Г. Исследование роли MMP-1 в патогенезе кератита различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 117.
3. Новиков Ю.А., Киселева Т.Н., Семёнова Н.А. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 1. – С. 28–33.
4. Юрченко А.Ю., Ушакова О.В. Изменения содержания металлопротеиназ и их ингибиторов в слёзной жидкости у пациентов с кератоконусом // Российская офтальмология. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 26–30.
5. Di Girolamo N., Coroneo M.T., Wakefield D. et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in pterygia and normal conjunctiva // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2022. – Vol. 63, № 3. – P. 112–119. – DOI: 10.1167/iovs.63.3.112.
6. Ivashchenko D., Yarygina K., Svirshchevskaya E. et al. MMP-1 and MMP-9 in the tears of patients with primary open-angle glaucoma // Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 9342542. – DOI: 10.1155/2018/9342542.
7. Reins R.Y., Hanlon S.D., Magadi S. et al. Effects of MMP-1 on human corneal epithelial cells // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 4. – Article e0232022. – DOI: 10.1371/journal.pone.0232022.
8. Uusitalo H., Reunanen M., Jokinen J. et al. Tear levels of MMP-1 and TIMP-1 in dry eye syndrome and blepharitis // Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. – 2017. – Vol. 255, № 8. – P. 1533–1539.
9. Yoneda K., Nakano M., Iwaki M. et al. Involvement of matrix metalloproteinases in corneal diseases: a review // Molecular Vision. – 2021. – Vol. 27. – P. 570–584.
10. Zhang X., Azar D.T. Corneal metalloproteinases and wound healing // Survey of Ophthalmology. – 2020. – Vol. 65, № 2. – P. 187–203. – DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.08.003.

УДК: 616-001. 36-02:616-005

ВЛИЯНИЕ РЕОАМБРАСОЛА НА ЭНДОГЕННУЮ ИНТОКСИКАЦИЮ, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ В ЭРИТРОЦИТАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОЖОГОВОМ ШОКЕ

Шевченко Л.И.[1], Ибрагимов М.Н.[2], Алимов Т.Р.[1], Каримов Х.Я.[1]
[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (РСНПМЦГ) МЗ РУз,
[2]Ферганский медицинский институт общественного здоровья

ХУЛОСА

Мақсад. *«Реоамбрасолнинг» эндоген интоксикацияга таъсири ва липид пероксидланиш (ЛПО) жараёнлари мувозанати ва экспериментал куйиш шокида (ЭКШ) эритроцитлардаги антиоксидант тизим (АОТ) ҳолатини баҳолаш.*

Усуллари. *Тажрибада 90 та каламуш иштирок этди, уларда экспериментал куйиш зарбаси такрорланди. Эндоген интоксикация даражаси ва эритроцитларнинг сорбция қобилияти (ЭСҚ), липид пероксидацияси (ЛПО) ва антиоксидант тизим (АОТ) ферментларининг фаоллиги ўрганилди.*

Хулосалар. *Аниқланишича, куйиш шоки аниқ эндоген интоксикация, ЛПО фаоллашиши ва эритроцитларда АОТ ферментлари фаоллигининг пасайиши билан кечади. «Реоамбрасолнинг» самарадорлиги баҳоланди ва куйиш шокида унинг детоксикация қилувчи ва антиоксидант таъсири исботланди.*

Калит сўзлар: *«Реоамбрасол», куйиш шоки, липид пероксидацияси (ЛПО), антиоксидант тизим (АОС).*

SUMMARY

Objective. *To evaluate the effect of «Rheoambrasol» on endogenous intoxication and the balance of lipid peroxidation (LPO) processes and the state of the antioxidant system (AOS) in erythrocytes in experimental burn shock (EBSh).*

Methods. *The experiment involved 90 rats in which experimental burn shock was reproduced. The levels of endogenous intoxication and sorption capacity of erythrocytes (SCE), lipid peroxidation (LPO) and the activity of antioxidant system enzymes were studied.*

Conclusions. *It was found that burn shock is accompanied by pronounced endogenous intoxication, activation of lipid peroxidation (LPO) and a decrease in the activity of antioxidant enzymes (AOS) in erythrocytes. The effectiveness of «Rheoambrasol» was assessed and its detoxifying and antioxidant effects in burn shock were proven.*

Keywords: *«Rheoambrasol», burn shock, lipid peroxidation (LPO), antioxidant system (AOS).*

Несмотря на достигнутые успехи терапии термической травмы до сих пор смертность при ожоговом шоке (ОШ) остается на высоком уровне.

Актуальность данной проблемы обусловлена не только увеличением травматизма, но и необходимостью разработки новых способов лечения, путем создания более эффективных препаратов, способных восстанавливать гемодинамику, водно-электролитный баланс и метаболизм клеток, обладающих антиоксидантным и дезинтоксикационным действием. К таким препаратам относится новый кровезаменитель «Реоамбрасол» [7], применение которого при ОШ позволит влиять на клеточные метаболические процессы.

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ является оценка влияния реоамбрасола на эндогенную интоксикацию, равновесие процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной системы (АОС) в эритроцитах при экспериментальном ожоговом шоке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте было задействовано 90 крыс-самцов (180-200г). Модель ОШ воспроизведена наложением медной пластинки (3х3 см) нагретой до 200°С в области спины крысы, под эфирным наркозом [4]. Распределение животных по группам представлено на рисунке 1.

Кровезаменители вводили следующим образом: через 2 часа после моделирования ОШ вводили 40 мл/кг массы тела животного, а в последующие дни по 10 мл/кг массы тела животного.

У животных были исследованы: уровень эндоген-

ной интоксикации и сорбционной ёмкости эритроцитов (СЁЭ) [2] и интенсивности процессов липопероксидации (ПОЛ) (содержание малонового диальдегида (МДА), диеновых кетонов, диеновых коньюгатов) [6], активность каталазы (КТ) в крови [3], активность супероксиддисмутазы (СОД) [5], активность глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы [1].

Статистическую обработку проводили с использованием приложений «Excel» и «Биостатистика» (для Windows) с использованием p≤0,05.

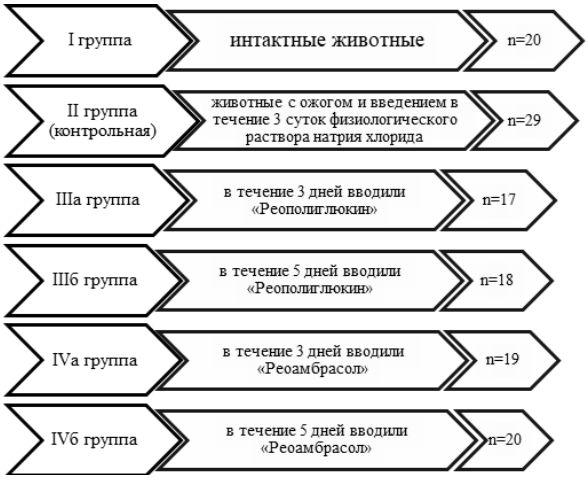


Рис. 1. Распределение животных по группам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования у крыс с ожоговым шоком (ОШ) были установлены следующие изменения в эритроцитах крови: статистически значимо увеличивалось содержание средних молекул эритроцитов (СМЭ) и олигопептидов (ОП) в 2,41 (P<0,001) и в 2,14 (P<0,001) раза относительно значений интактной группы животных (табл. 1). При этом индекс токсемии эритроцитов крови экспериментальных животных статистически значимо возрастал в 5,2 раза (P<0,001). Так, как эндотоксины связаны с трансмембранным белком эритроцитов – гликофорином и в таком виде транспортируются к органам детоксикации. В связи с этим, были проведены исследования сорбционной емкости эритроцитов (СЕЭ), которая возрастала при ОШ почти в 2,0 раза (рис. 2).

После применения при экспериментальном ОШ в течение 3-х дней «Реополиглюкин»а в IIIа группе, было показано статистически достоверное снижение уровня СМЭ и ОП в 1,26 (P<0,05) и в 1,36 раза (P<0,05) раза в эритроцитах крови относительно значений II группы (табл. 1).

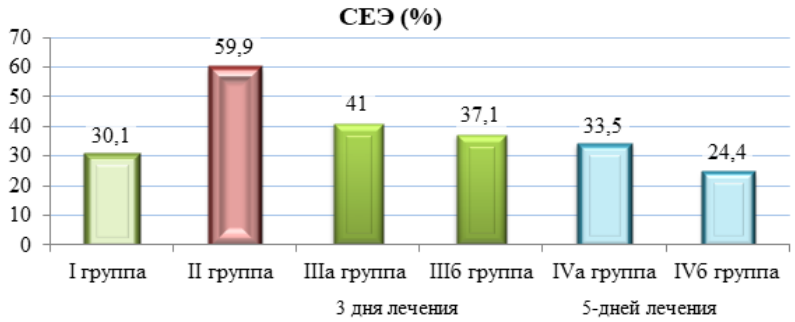


Рис. 2. Сорбционная ёмкость эритроцитов (СЁЭ) при ожоговом шоке и после инфузии кровезаменителей.

При этом индекс токсемии эритроцитов крови крыс достоверно снизился в 1,73 раза (P<0,01). Несмотря на это содержание СМЭ, ОП и индекс токсемии в IIIа группе статистически значимо превышали значения интактных крыс в 1,92 (P<0,01); 1,57 (P<0,001) и в 3,01 (P<0,05) раза, соответственно. При этом, по сравнению со II группой СЕЭ снижалась в 1,46 раза (P<0,01).

После применения в течение 5 дней реополиглюкина в IIIб группе, по сравнению со II группой, содержание СМЭ, ОП и индекса токсемии эритроцитов снизилось в 1,47 (P<0,05), в 1,88 (P<0,01) и в 2,70 (P<0,001) соответственно. Однако эти показатели все еще были статистически достоверно выше значений интактных крыс в 1,65 (p<0,01), в 1,14 и в 1,93 (p<0,01), соответственно. Уровень СЕЭ в IIIб группе снизился после лечения в 1,61 раза, по сравнению со II группой (p<0,01).

Лечение реоамбрасолом ОШ в течение 3-х дней в IVа группе показало достоверное снижение СМЭ и ОП в эритроцитах крови в 2,47 раза (P<0,001) и в 2,14 раза (P<0,001), индекса токсемии – в 5,31 (P<0,001) раза, по сравнению со значениями данных показателей во II группе (табл. 1).

Таблица 1

Показатели эндогенной интоксикации эритроцитов крови при ожоговом шоке и после инфузии кровезаменителей (M±m)

Группы и сроки исследования	Показатели эндогенной интоксикации эритроцитов крови		
	СМЭ, усл.ед.	ОП, г/л	ИТ эритроцитов
I группа, n=20	19,5 ± 0,7	0,7 ± 0,04	13,9±1,2
II группа, n=29	47,1±1,6*	1,5±0,05*	72,3±4,81*
IIIа группа, n=17	37,5±1,6*	1,1±0,07*	41,8±4,1*
IIIб группа, n=18	32,1±1,4*^	0,8±0,06^	26,8 ±2,9*^
IVа группа, n=19	19,1±0,8^#	0,7 ± 0,03^#	13,6 ± 1,1^#
IVб группа, n=20	15,9±0,8^#	0,5±0,04^#	9,1±1,0^#

Примечание: * – достоверность различия (p<0,05) по отношению к показателям группы интактных животных; ^ – достоверность различия (p<0,05) по сравнению с показателями нелеченной группы; # – достоверность различия (p<0,05), по сравнению результатами группы животных, леченных реополиглюкином.

Уровень СЕЭ после лечения в IVа группе возвращался к интактным значениям и был в 1,79 раза ниже, чем во II группе. Все показатели эндогенной интоксикации эритроцитов крови приблизились к значениям интактных животных. Значения СМЭ, ОП, индекса токсемии в IVа группе были достоверно ниже значений, чем после лечения реополиглюкином в IIIа группе на 49,1%, (P<0,001), на 36,4% (P<0,01), на 67,5% (P<0,001) соответственно. При более длительном применении реоамбрасола в течение 5 суток в IVб группе, показатели эндогенной интоксикации снижались еще больше, относительно значений во II группе. Так, содержание СМЭ и ОП снизилось в 2,96 раза (P<0,001) и 3,0 раза (P<0,001) раза, индекса токсемии – в 7,94 раза (P<0,001). Значение показателей после лечения в IVб группе были достоверно ниже значений группы крыс с ожоговым шоком и после применения «физиологического» раствора, а по сравнению с группой животных леченных реополиглюкином в IIIб группе были ниже на 50,5% (P<0,01), на 37,5% (P<0,01) и на 66,0% (P<0,001) раза соответственно. Также все полученные показатели были достоверно ниже значений интактной группы крыс в 1,23 (P<0,05), в 1,40 (P<0,05) и в 1,53 (P<0,01) раза соответственно.

Повышение проницаемости мембран эритроцитов и накопление токсинов в них при ожоговом шоке приводит к активации процессов ПОЛ в эритроцитах и повышению содержания МДА в эритроцитах в 2,9 раза (рис. 3). Изучение показателей ПОЛ после применения реоамбрасола в течение 3-х суток при ОШ в IVа группе показало, что МДА в эритроцитах снизился после лечения в 1,64 раза (P<0,01) относительно значений II группы и на 30,0% относительно IIIа группы, получавшей «Реополиглюкин». После применения реоамбрасола в течение 5 суток уровень МДА в эритроцитах крови снизился в 1,92 раз (P<0,01).

Таким образом, у крыс при ОШ отмечается выраженная интенсификация ПОЛ в эритроцитах крови, что может быть обусловлено подавлением активности ферментов или снижением содержания внутриклеточных и внеклеточных антиоксидантов. Введение при ОШ реополиглюкина не было достаточно эффективным, по сравнению с результатом от применения реоамбрасола, после введения которого, был определен более выраженный защитный эффект. Проведенные исследования показали, что у крыс при ОШ во II группе в эритроцитах крови активность СОД, ГПО и каталазы статистически значимо снизилась в 1,91 (P<0,001); 3,00 (P<0,001) и 2,15 (P<0,001) раза, соответственно, при этом ГР возросла в 1,39 (P<0,05) раза относительно значений интактной группы животных (табл. 2). После применения в течение 3-х дней после моделирования ожогового шока реополиглюкина в IIIа группе, наблюдалась активизация ферментов АОС (см. табл. 2).

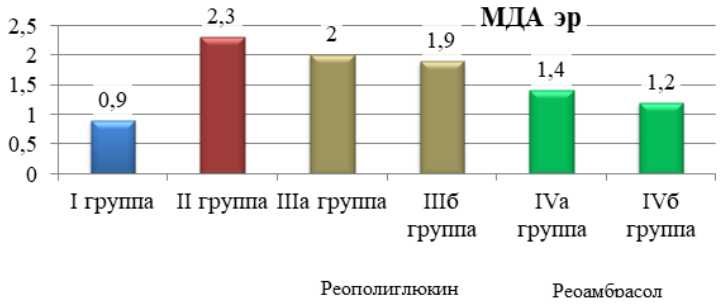


Рис. 3. МДА эритроцитов при при ожоговом шоке и после применения кровезаменителей.

Так в IIIа группе, низкая активность СОД, ГПО и каталазы статистически значимо возросла в 1,45 (P<0,05), в 1,20 (P<0,05) и в 1,27 (P<0,05) раза. В то же время эти показатели сохранялись ниже значений

интактных крыс в 1,31 (P<0,001), в 2,5 (P<0,001) и в 1,69 (P<0,01) раза, соответственно. После применения в течение 5 дней реополиглюкина в IIIб группе еще больше возрастала активность ферментов АОС, так ГПО и каталазу: в 1,72 (P<0,01), в 1,5 (P<0,01) и в 1,42 (P<0,05) раза, соответственно. Однако, несмотря на активизацию вышеперечисленных ферментов, их значение было ниже показателей интактных животных в 1,11 (P<0,01); в 2,0 (P<0,001) и в 1,51 (P<0,01) раза, соответственно. В то время, активность ГР у крыс при ОШ после применения реополиглюкина имела тенденцию к снижению на 3-и сутки введения снизилась в 1,10 раза, а на 5-е сутки была ниже в 1,19 раза. В IIIб группе после 5-дневного применения препарата «Реополиглюкин» значение активности СОД оставалось на немного более низком уровне, чем у интактных животных, а значения активности ГПО и каталазы увеличивались и были ниже в 2,0 (P<0,05) и в 1,51 (P<0,05) раза соответственно, по сравнению с показателями группы интактных крыс.

Таблица 2

Изменение активности ферментов АОС в эритроцитах крови при ожоговом шоке и после применения кровезаменителей (M±m)

Группы, n	Активность ферментов антиоксидантной защиты			
	СОД, усл. ед/ мин мг × Hb	ГР, мкМ НАДФН2/ мин × г Hb	ГПО, усл.ед/ мин × мг Hb	Каталаза, нМ/ мг Hb × мин
I, n=20	2,1±0,14	2,3±0,08	0,30±0,018	39,9±1,2
II, n=29	1,1±0,07*	3,2±0,10*	0,10±0,006*	18,6±0,6*
IIIa, n=17	1,6±0,11*^	2,9±0,1*	0,12±0,009*^	23,6±1,0*^
IIIб, n=18	1,9±0,13*^	2,7±0,11*^	0,15±0,013*^	26,4±1,3*^
IVa, n=19	2,1±0,14*^#	2,5±0,1^#	0,28±0,02^#	29,5±1,1*^#
IVб, n=20	2,6±0,16*^#	2,4±0,1^#	0,26±0,02*^#	32,5±1,5*^#

Примечание: то же, что и в табл. 1

После применения при ожоговом шоке реоамбрасола в течение 3-х дней в IVa группе, по сравнению со II группой, повышалась активность СОД, ГПО и каталазы статистически значимо приближались к интактным значениям в 1,9 (P<0,001), в 2,8 (P<0,001) и в 1,59 (P<0,01) раза (табл. 2). Эти значения были выше показателей группы крыс получавших реополиглюкин после воспроизведения ожогового шока в течение 3-х суток, на 31,3% (P<0,05); на 133,3% (P<0,001) и на 25,0% (P<0,05), соответственно ферментам. Если активность каталазы все еще сохранялись ниже значений интактных крыс в 1,35 (P<0,05) раза, то активность СОД и ГПО приблизилась к нормативным значениям.

После введения препарата «Реоамбрасол» в течение 5 дней в IVб группе, по сравнению со II группой, еще больше увеличивалась активность ферментов СОД и каталазы в 2,36 (P<0,001) и в 1,75 (P<0,01) раза, ГПО имела тенденцию к снижению относительно значений предыдущего срока, но все же была выше в 2,6 (P<0,001) раза. Активность СОД, ГПО и каталазы в эритроцитах крови данной – IVб группы животных были достоверно выше на 36,8% (P<0,05); на 73,3% (P<0,01) и на 23,1 (P<0,05) значений группы животных IIIб группы, леченных реополиглюкином. Несмотря на активизацию вышеперечисленных ферментов, значения активности ГПО и каталазы находились на более низком уровне, по сравнению с показателями интактных животных и были ниже в 1,15 (P<0,05) и 1,23 (P<0,05) раза соответственно. Необходимо отметить, что высокая активность ГР у крыс с ожоговым шоком после применения препарата «Реоамбрасол» достоверно снизилась в 1,28 (P<0,05) и 1,33 (P<0,05) раза – при 3-х и 5-ти дневном применении, а по сравнению с показателями группы крыс, получавших «Реополиглюкин», активность ГР были ниже на 13,8% и на 11,1%(P<0,05), соответственно срокам. Эти значения существенно не отличались от значений интактной группы крыс.

Анализируя полученные данные можно сказать, что «Реоамбрасол» обладает более выраженным дезинтоксикационным и антиоксидантным действием, чем «Реополиглюкин».

Более выраженный эффект реоамбрасола заключается в том, что он содержит комплекс деполимеризованный полисахарид, полученный из местного сырья и янтарной кислоты который восстанавливает клеточный метаболизм и его последующее окисление в дыхательной цепи, что и усиливает антиоксидантные и дезинтоксикационные свойства реоамбрасола.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при ожоговом шоке наблюдается выраженная эндогенная интоксикация, активация ПОЛ и снижение активности ферментов АОС в эритроцитах.

2. Дана оценка эффективности действия реоамбрасола и доказано его дезинтоксикационное и антиоксидантное действие при ожоговом шоке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова С.Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей. Лаб. Дело 1990;(8):19-22.
2. Копытова Т.В. Исследование сорбционной емкости мембран эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах. //

Клинич. лаб. диагностика, 2006 – №1. – С.18-19.
3. Королюк М.А. Иванова Л.К., Майорова И.Г., Токарева В.А. Метод определения активности каталазы //Лабораторное дело.1988;4:44-47.
4. Легеза В.И., Зиновьев Е.В., Хребтович В.Н., Актуальные вопросы экспериментального моделирования термических ожогов кожи // Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 2004.-№3. – С. 25-28.
5. Сирота Т. В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. – №.4. – С. 399-410.
6. Титеева Г.Р., Коровина Н.Н. Перекисное окисление липидов: норма и патология. Центрально-Азиатский мед.журнал, 1996; 4: 78-84. [6]
7. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердиева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия / Патент IAP 06029 от 28.10.2015 // Расмий ахборотнома, 2019. – №11(223) – С. 59-59. URL: http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2019/11(223)%2030-11-2019/bul-11.pdf [1]

ОНКОЛОГИЯ

УДК 618.19-006.6:611.69

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ HER2 ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Орифов М.Б.[1], Юлдашев Р.З.[2], Орифов Б.Б.[1], Исмаилова А.А.[3]
[1]ГУ «Согдийский областной онкологический центр», г. Худжанд,
[2]Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе,
[3]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi. *HER2-musbat ko’krak saratoni kursini bashorat qilishda sitokinlarning rolini o’rganish.*

Tadqiqot materiallari va usullari. *Her2 - musbat va Her2-salbiy ko’krak saratoni bilan og’rigan 27 ayol. IL-2, ILl-6 va IL-10 sitokinlarining ELISA o’rganish ham amalga oshirildi.*

Tadqiqot natijalari. *Immunomodulyatsion sitokin IL–2 me’yoridan 1,7 baravar past bo’lgan inhibisyon 2 – musbat bo’lmagan RMF bo’lgan ayollar guruhida aniqlandi. Il-10 ning eng yuqori darajasi (aniq immunosupressiya) 2-musbat RMF bo’lmagan guruhda aniqlangan. Il-6 ning eng yuqori darajasi (yomon prognoz), shuningdek, 2-musbat bo’lmagan RMJ bilan tashxis qo’yilgan. Bemorlar guruhlaridagi sitokinlarning nisbati tananing chuqur immunosupressiyasini ko’rsatadi.qiqot natijalari. Immunomodulyatsion sitokin IL-2 me’yoridan 1,7 baravar past bo’lgan inhibisyon 2 – musbat bo’lmagan*

Kalit so’zlar: *ko’krak bezi saratoni, Her2+, yallig’lanishga qarshi sitokinlar, interleykinlar, kurs prognozi.*

SUMMARY

The aim of the study. *To study the role of cytokines in predicting the course of HER2-positive breast cancer.*

Research materials and methods. *Subject: 27 women suffering from Her2-positive and Her2-negative breast cancer. The ELISA of cytokines IL-2, IL-6 and IL-10 was also studied.*

Research results. *Suppression of the immunomodulatory cytokine IL–2, 1.7 times lower than normal, was revealed in the group of women with H2-positive breast cancer. The highest level of IL-10 (pronounced immunosuppression) It was detected in the group with H2-positive breast cancer. The highest level of IL-6 (unfavorable prognosis) was also diagnosed with H2-positive breast cancer. Cytokine ratios in the patient groups indicate a deep immunosuppression of the body.*

Keywords: *breast cancer, Her2+, pro- and anti-inflammatory cytokines, interleukins, prognosis of the course.*

HER2-положительный рак молочной железы характеризуется агрессивным течением, и изучение роли цитокинов в его развитии и прогрессировании может помочь в диагностике и выявить новые мишени для терапии [1,2,3,4]. Последние годы активно изучается влияние различных цитокинов на рост, метастазирование и чувствительность к терапии HER2-положительного рака молочной железы [5,6,7,11].

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией у женщин, а некоторые его подтипы характеризуются высоким индексом рецидивирования и метастазирования. По данным литературы, HER2-положительный (HER2+) подтип РМЖ представлен сверхэкспрессией/амплификацией пептида HER2 и выявляется в 20% случаев рака молочной железы [2,5,12], 25% случаев рака яичников [3,13] и 18% случаев рака желудка [4,15]. HER2+ подтип часто сопровождается неблагоприятным прогнозом и снижением общей выживаемости [1,8,9,10].

Рак молочной железы HER2+, вместе с подтипом трижды негативного рака молочной железы (TNBC), имеет худшую 4-летнюю выживаемость и демонстрирует более агрессивный фенотип [1,5,14,16].

Как известно, HER2 является орфанным мембранным рецептором, означающим, что у него нет известного лиганда [17,20]. Именно этот факт становится причиной активации путей PI3K/Akt, ERK

(p42/p44 MAPK) и NF-B [18,19,20,21], приводящей к пролиферации, миграции и выживанию опухоли [20,21,24]. Не вызывает сомнения, что такие процессы невозможны без участия цитокинов. В литературе есть данные о наличии клеточного иммунодефицита при РМЖ, причем при положительной экспрессии Her2/neu наблюдался глубокий Т-клеточный иммунодефицит, дисбаланс гуморального иммунитета с гиперэкспрессией маркеров и активацией лимфоцитов, что свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания [15,22]. Работ, посвященных изучению цитокинов при данной патологии недостаточно. В связи с этим, нами изучены сывороточные значения некоторых цитокинов, имеющих важное значение в патогенезе РМЖ, особенно в диагностике и прогнозировании.

Достоверно установлено, что многообразие биологических эффектов цитокинов, их ключевая роль как медиаторов взаимодействия в поддержании гомеостаза, предполагает участие их во многих патологических процессах, в том числе и в канцерогенезе [15,22]. Эти исследования особенно важны для понимания механизма развития злокачественных новообразований. Имеющиеся в литературе данные об изменениях иммунной системы у больных со злокачественными опухолями, и в частности, при раке молочной железы носят неоднозначный характер и часто противоречивы.

Нами проводится исследование поведения некоторых цитокинов, которые по данным литературы принимают непосредственное участие в развитии и прогнозе течения HER2+ РМЖ, как маркеров благоприятного и неблагоприятного исхода заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль некоторых цитокинов в иммунопатогенезе HER2-положительного рака молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 27 женщин, больных раком молочной железы с распространенностью опухоли T1-4N0-2M0-1 (средний возраст 42,7±6,9 лет). Все женщины находились на обследовании и лечении в отделении маммологии ГУ «Согдийский областной онкологический центр», г. Худжанд, Республика Таджикистан. Диагноз был установлен клинически и верифицирован гистологически и иммуногистохимически. Забор крови для иммунологических исследований производился до начала лечения, чтобы исключить возможные искажения результатов под воздействием специфической терапии. Все пациентки разделены на 2 группы: 9 женщин с Her2 положительным РМЖ (средний возраст) и 18 женщин с Her2 отрицательным РМЖ (средний возраст). Контрольная группа представлена практически здоровыми женщинами аналогичного возраста.

Имуногистохимическое исследование гистопрепарата проводилось в отделении морфологии и было направлено на выявление экспрессии пептида Her2+. Суть метода заключается в окраске биологического материала в условиях формалин фиксированного сохранения морфологии клеток и позволяющего определить локализацию искомого антигена в различных тканях и клеточных структурах с помощью специфических моноклональных антител производства Dako и чувствительных систем детекции. Результаты исследования оценивались качественно или количественно на световом микроскопе [17,19,22].

Определение про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) осуществлялось в сыворотке периферической крови методом ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск 2025г. Тест-системы основаны на сэндвич–методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Измерение оптической плотности в каждой лунке проводили с использованием автоматического фотометра для микропланшета, при длине волны 450 нм. Использованы традиционные методы сравнительной статистики.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В работе представлены иммунологические параметры (цитокины) пациентов раком молочной железы в зависимости от экспрессии тирозинкиназного рецептора (Her-2/neu) на гистологическом материале. Исходя из полученных результатов, нами проанализированы сывороточные концентрации особенности поведения цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10у женщин РМЖ в зависимости от экспрессии Her-2/neu.

Так, уровень ИЛ-2 достоверно снижен в группе женщин РМЖ Her2-положительный по сравнению со значениями женщин РМЖ Her2-отрицательный и контрольных данных. Из таблицы 1 видно, что уровень ИЛ-2 при РМЖ Her2 - положительный составил 3,13±1,05 пг/мл, что в 1,5 раз ниже значений контроля и в 1,7 раз ниже значений РМЖ Her2-отрицательный ($p<0,05$). Следовательно, выявлено достоверное снижение ИЛ-2 в группе женщин РМЖ Her2+ - положительный, что свидетельствует о подавлении иммуномодулирующего провоспалительного цитокина ИЛ-2, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами.

Далее проведен анализ концентрации ИЛ-10, который показал достоверное повышение в группе женщин РМЖ Her2+ - положительный по сравнению со значениями женщин РМЖ Her2 - отрицательный и контрольных данных. Из таблицы видно, что уровень ИЛ-10 при РМЖ Her2+ - положительный составил 16,45±3,25 пг/мл, что в 1,5 раз выше значений контроля и в 2 раза выше значений РМЖ Her2 - отрицательный ($p<0,05$). Следовательно, выявлено достоверное повышение ИЛ-10 в группе женщин РМЖ Her2-положительный, что свидетельствует о выраженной иммуносупрессии в данной группе по сравнению со значениями при РМЖ Her2+ - отрицатель-

ный. Известно, что ИЛ-10 является иммуносупрессирующим цитокином, обладающим выраженными противовоспалительными свойствами.

Уровни цитокинов у женщин РМЖ, M±m пг/мл

Группы обследованных	ИЛ-10	ИЛ-6	ИЛ-2
РМЖ Her2+ положительный	16,45±3,25*^	18,34±2,92*^	3,13±1,05*^
РМЖ Her2+ отрицательный	8,35±1,74	7,25±1,83*	5,13±1,60
Контрольная группа (n=21)	10,62±2,64	3,25±0,46	4,55±0,2

Примечание: * - достоверность различий между значениями женщин РМЖ и контрольной группы (p<0,05); ^ - достоверность различий между исследуемыми группами (p<0,05)

ИЛ-10 продуцируется многими клетками и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессорным эффектом [1]. По литературным данным, противовоспалительная активность ИЛ-10 проявляется способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. ИЛ-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета.

Анализ концентрации ИЛ-6 показал наличие достоверного повышения ИЛ-6 в обоих группах женщин РМЖ Her2+ - положительный и РМЖ Her2+ - отрицательный по сравнению со значением контроля. Из таблицы 1 видно, что уровень ИЛ-6 при РМЖ Her2+ - положительный составил 18,34±2,92 пг/мл, что в 5,6 раза выше значений контроля. Уровень ИЛ-6 при РМЖ Her2+ - отрицательный составил 7,25±1,83 пг/мл, что в 2,2 раза выше значений контроля (p<0,05). Более того, уровень ИЛ-6 был достоверно повышен в группе женщин РМЖ Her2- положительный в 2,5 раза по сравнению с уровнем ИЛ-6 в группе РМЖ Her2-отрицательный. Следовательно, выявлено достоверное повышение ИЛ-6 в обеих группах женщин РМЖ Her2+ и Her2– по сравнению с данными контрольных значений, что свидетельствует о длительной активации гуморального иммунитета на фоне клеточной иммуносупрессии. Анализ показал, что более высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке периферической крови выявлено в группе женщин с Her2+ РМЖ. Мы предполагаем, что ИЛ-6 выступает как цитокин злокачественности и неблагоприятного прогноза, который может продуцироваться также и самими злокачественными клетками, противодействуя эффективности терапии. По литературным данным известно, что стимуляция Her-2/neu приводит к запуску транскрипционных механизмов, которые и ускоряют пролиферацию и рост злокачественных клеток [2,17]. Таким образом, становится очевидным, что ИЛ-6 является важным диагностическим и прогностическим показателем злокачественности онкологического процесса.

В настоящее время практическая онкология остро нуждается в диагностических и прогностических маркерах. В связи с этим, одной из важных задач является оценка соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-2/ИЛ-6 и ИЛ-2/ИЛ-10, применяемые для оценки диагностической и прогностической точности других методов. Соотношения в норме составляют: ИЛ-2/ИЛ-6 = 1,4; ИЛ-2/ИЛ-10 = 0,43. Анализ результатов исследования показал, что при РМЖ Her2+ соотношение составило: ИЛ-2/ИЛ-6 = 0,17; ИЛ-2/ИЛ-10 = 0,19, тогда как при РМЖ Her2-отрицательный, данный показатель равнялся 0,7 и 0,6 соответственно. Следовательно, имеют место выраженные изменения в продукции цитокинов при Her2-положительном РМЖ, когда превалирует выработка противовоспалительных иммуносупрессивных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 на фоне снижения продукции иммуномодулирующего цитокина ИЛ-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведены исследования по изучению цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-10) в периферической крови женщин, страдающих Her2-положительным и Her2-отрицательным РМЖ. Самое низкое значение ИЛ-2 выявлено в группе женщин Her2+ РМЖ – в 1,7 раза ниже нормы, что свидетельствует о подавлении иммуномодулирующего цитокина.

Самый высокий уровень ИЛ-10 выявлен в группе женщин Her2+ РМЖ, что указывает на выраженную иммуносупрессию в данной группе по сравнению со значениями при Her2-отрицательном РМЖ.

Повышенные концентрации ИЛ-6 были характерны для обеих групп, причем более высокий уровень, сигнализирующий о неблагоприятном прогнозе, выявлен при Her2-положительном РМЖ. Он был повышен в 2,5 раза по сравнению с таковыми значениями при Her2-отрицательном РМЖ.

Соотношения цитокинов ИЛ-2/ИЛ-6 и ИЛ-2/ИЛ-10 в норме составили 1,4 и 0,43 соответственно. При Her2-положительном РМЖ данное соотношение равно 0,17 и 0,19; при Her2-отрицательном РМЖ – 0,7 и 0,6 соответственно. Таким образом, при Her2+ РМЖ наблюдаются выраженные изменения в продукции иммуносупрессивных цитокинов, причем превалирует выработка противовоспалительных иммуносупрессивных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 на фоне сниженной продукции иммуномодулирующего цитокина ИЛ-2. Следовательно, изучение цитокинов имеет важное диагностическое и прогностическое значение при РМЖ в зависимости от экспрессии орфанных антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Ж.И. Цитокины как иммунобиологические препараты // Биопрепараты.-2018.-№4.-с.2-6.
2. Барышников А.Ю. Молекулярно-биологические маркеры рака молочной железы. В книге «Рак молочной железы» под ред. Н.Е.Кушлинского, С.М. Портного, К.П.Лактионова // Редакционно-издательский совет Президиума РАМН.-М.-2021.-С.434-459.
3. Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Арзуманов А.С., Клетсель А.Е. Факторы прогноза при раке молочной железы // Современная онкология.-2005.-т.7, №1.-с.4-9.
4. Стахеева М.Н., Бабышкина Н.Н., Чердынцева Н.В. Цитокины и злокачественный рост // Сибирский онкологический журнал.-2019.-№2.-с.79.
5. Bruni, S.; Mauro, F.L.; Proietti, C.J.; Cordo-Russo, R.I.; Rivas, M.A.; Inurrigarro, G.; Dupont, A.; Rocha, D.; Fernández, E.A.; Deza, E.G.; et al. Blocking soluble TNFα sensitizes HER2-positive breast cancer to trastuzumab through MUC4 downregulation and subverts immunosuppression. J. Immunother. Cancer 2023, 11, e005325.
6. Chua, T.C.; Merrett, N.D. Clinicopathologic Factors Associated with HER2-Positive Gastric Cancer and Its Impact on Survival Outcomes-A Systematic Review. Int. J. Cancer 2018, 130, 2845–2856.
7. Cogswell, P.C.; Guttridge, D.C.; Funkhouser, W.K.; Baldwin, A.S., Jr. Selective Activation of NF-Kappa B Subunits in Human Breast Cancer: Potential Roles for NF-Kappa B2/p52 and for Bcl-3. Oncogene 2020, 19, 1123–1131.
8. Montagna, E.; Colleoni, M. Hormonal Treatment Combined with Targeted Therapies in Endocrine-Responsive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Ther. Adv. Med. Oncol. 2019, 11, 1758835919894105.
9. Hua, X.; Bi, X.-W.; Zhao, J.-L.; Shi, Y.-X.; Lin, Y.; Wu, Z.-Y.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, L.-H.; Zhang, A.-Q.; Huang, H.; et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-Line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). Clin. Cancer Res. 2022, 28, 637–645.
10. Park, S.; Jiang, Z.; Mortenson, E.D.; Deng, L.; Radkevich-Brown, O.; Yang, X.; Sattar, H.; Wang, Y.; Brown, N.K.; Greene, M.; et al. The Therapeutic Effect of Anti-HER2/neu Antibody Depends on Both Innate and Adaptive Immunity. Cancer Cell 2020, 18, 160–170.
11. Nordstrom, J.L.; Gorlatov, S.; Zhang, W.; Yang, Y.; Huang, L.; Burke, S.; Li, H.; Ciccarone, V.; Zhang, T.; Stavenhagen, J.; et al. Anti-Tumor Activity and Toxicokinetics Analysis of MGAH22, an Anti-HER2 Monoclonal Antibody with Enhanced Fcγ Receptor Binding Properties. Breast Cancer Res. 2021, 13, R123.
12. O'Callaghan, J.; Barry, S.P.; Bermingham, M.; Morris, J.M.; Griffin, B.T. Regulation of Biosimilar Medicines and Current Perspectives on Interchangeability and Policy. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2019, 75, 1–11.
13. Slamon, D.J.; Clark, G.M.; Wong, S.G.; Levin, W.J.; Ullrich, A.; McGuire, W.L. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. Science 1987, 235, 177–182.
14. Slamon, D.J.; Godolphin, W.; Ullrich, A.; Michael, F. Press Studies of the HER-2/neu Proto-Oncogene in Human Breast Cancer. Cancer Genet. Cytogenet. 2021, 41, 219.
15. Triantafyllidi, E.; Triantafillidis, J.K. Systematic Review on the Use of Biosimilars of Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer. Biomedicines 2022, 10, 2045.
16. 16. Royce, M.; Osgood, C.L.; Amatya, A.K.; Fiero, M.H.; George Chang, C.J.; Ricks, T.K.; Shetty, K.A.; Kraft, J.; Qiu, J.; Song, P.; et al. FDA Approval Summary: Margetuximab plus Chemotherapy for Advanced or Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. Clin. Cancer Res. 2022, 28, 1487–1492.
17. Yarden, Y.; Sliwkowski, M.X. Untangling the ErbB Signalling Network. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2021, 2, 127–137.
18. Yarden, Y. Biology of HER2 and Its Importance in Breast Cancer. Oncology 2021, 61, 1–13.
19. Rugo, H.S.; Im, S.-A.; Cardoso, F.; Cortés, J.; Curigliano, G.; Musolino, A.; Pegram, M.D.; Wright, G.S.; Saura, C.; Escrivá-de-Romaní, S.; et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021, 7, 573–584.
20. Rugo, H.S.; Im, S.-A.; Cardoso, F.; Cortes, J.; Curigliano, G.; Musolino, A.; Pegram, M.D.; Bachelot, T.; Wright, G.S.; Saura, C.; et al. Margetuximab Versus Trastuzumab in Patients With Previously Treated HER2-Positive Advanced Breast Cancer (SOPHIA): Final Overall Survival Results From a Randomized Phase 3 Trial. J. Clin. Oncol. 2023, 41, 198–205.
21. Ko, B.-K.; Lee, S.-Y.; Lee, Y.-H.; Hwang, I.-S.; Persson, H.; Rockberg, J.; Borrebaeck, C.; Park, D.; Kim, K.-T.; Uhlen, M.; et al. Combination of Novel HER2-Targeting Antibody 1E11 with Trastuzumab Shows Synergistic Antitumor Activity in HER2-Positive Gastric Cancer. Mol. Oncol. 2015, 9, 398–408.
22. Mandó, P.; Rivero, S.G.; Rizzo, M.M.; Pinkasz, M.; Levy, E.M. Targeting ADCC: A Different Approach to HER2 Breast Cancer in the Immunotherapy Era. Breast 2021, 60, 15–25.
23. Mercogliano, M.F.; De Martino, M.; Venturutti, L.;

Rivas, M.A.; Proietti, C.J.; Inurrigarro, G.; Frahm, I.; Allemand, D.H.; Deza, E.G.; Ares, S.; et al. TNFα-Induced Mucin 4 Expression Elicits Trastuzumab Resistance in HER2-Positive Breast Cancer. Clin. Cancer Res. 2017, 23, 636–648.
24. Mercogliano, M.F.; De Martino, M.; Bruni, S.; Venturutti, L.; Rivas, M.; Amasino, M.; Proietti, C.J.; Elizalde, P.V.; Schillaci, R. Abstract 1195: TNFα Induces Multiresistance to HER2-Targeted TNFα Induces Multiresistance to HER2-Targeted Therapies in HER2-Positive Breast Cancer. Cancer Res. 2017, 77, 1195.
25. Steed, P.M.; Tansey, M.G.; Zalevsky, J.; Zhukovsky, E.A.; Desjarlais, J.R.; Szymkowski, D.E.; Abbott, C.; Carmichael, D.; Chan, C.; Cherry, L.; et al. Inactivation of TNF Signaling by Rationally Designed Dominant-Negative TNF Variants. Science 2003, 301, 1895–1898.

УДК: 618.19:616-006.6-073.43

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОППЛЕРОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Пулатова И.З., Мамадалиева Я.М., Шамансурова Н.Х.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

ХУЛОСА

Мақсад. *Сут бези ўсмаларида қон томирлари хоссаларини аниқлашда рангли допплер хариталаш усулининг ташҳисий аҳамиятини баҳолаш.*

Материаллар ва усуллар. *Сут безларининг В-режими ва рангли допплер карталаш режимидаги проспектив УТТ тадқиқоти 132 нафар, ёши 33 дан 71 гача бўлган аёлларда (ўртача ёш: 52±5,8) ўтказилди.*

Натижалар ва муҳокама. *Бизнинг тадқиқотимизга кўра, сут бези ўсмаларининг дифференциал ташҳисида В-режим ва ЦДКнинг самарадорлиги қуйидаги кўрсаткичларни берди: сезувчанлик – 77,6%; махсуслик – 51,7%; аниқлик – 58,8%; ижобий натижанинг прогностик қиймати – 37,8%; салбий натижанинг прогностик қиймати – 86,0%.*

Хулосалар. *Шу тарзда, васкуляризацияни баҳолаш билан бирга рангли допплер хариталаш усулининг қўлланилиши, сут бези рак ўсмаларини аниқлашда УТТ текширувининг ташҳисий самарадорлигини оширади.*

Калит сўзлар: *кўкрак бези саратони, ультратовуш диагностикаси, допплерография.*

SUMMARY

Objective. *To evaluate the diagnostic value of color Doppler imaging in assessing the vascularization features of breast tumors.*

Materials and methods. *A prospective ultrasound study of the breasts using grayscale and color Doppler imaging (CDI) modes was conducted on 132 women aged 33 to 71 years (mean age: 52±5.8).*

Results and discussion. According to our study, the effectiveness of B-mode ultrasound combined with CDI in the differential diagnosis of breast tumors showed the following metrics: sensitivity – 77.6%; specificity – 51.7%; accuracy – 58.8%; positive predictive value – 37.8%; negative predictive value – 86.0%.

Conclusions. *Thus, the use of color Doppler imaging for assessing vascularization improves the diagnostic efficiency of ultrasound in detecting malignant breast tumors.*

Keywords: *breast cancer, ultrasound diagnostics, dopplerography.*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место среди всех онкологических заболеваний у женщин. Каждый год в мире фиксируется около 1,3 миллиона новых случаев, что составляет от 10 до 18 % всех злокачественных опухолей [2]. Прогноз выживаемости напрямую связан с тем, на каком этапе заболевание обнаружено: при выявлении на I стадии пятилетняя выживаемость достигает 90 %, а на II стадии – около 80 %. Поэтому одной из ключевых задач в борьбе с онкологией остаётся выявление болезни на раннем, до клинического проявления, этапе, когда вероятность полного излечения наиболее высока [1].

В дифференциальной диагностике генеза любого образования большое значение имеет анализ его васкуляризации, а если быть точнее, то микроваскуляризации.

Экспериментально было доказано, что имеется прямая взаимосвязь между степенью васкуляризации опухоли и плотностью сосудов при иммуногистохимическом анализе (ИГХ) [11]. Поэтому при оценке васкуляризации опухоли можно изучить ее неоангиогенез. Доказано, что наиболее агрессивные опухоли генерируют свою собственную сеть сосудистых каналов, причем ангиогенез и родственные ему механизмы являются для опухоли не только средствами

устранения кислородного и метаболического дефицита, но и способом усиления агрессивности и метастазирования [9].

Как только опухолевое образование достигает диаметра в 1 мм, для его дальнейшего роста необходимо формирование новых кровеносных сосудов. Эти сосуды также способствуют проникновению опухолевых клеток в системный кровоток.

В отличие от доброкачественных образований, злокачественные опухоли обладают аномальными сосудами с неравномерным диаметром и беспорядочным расположением [5]. Поэтому определение типа сосудистой сети новообразования является важным элементом диагностики рака молочной железы.

Анализу васкуляризации и количественных ее параметров в опухолях молочной железы при ультразвуковом исследовании с помощью цветового допплеровского картирования (ЦДК) было посвящено множество работ. До сих пор исследователи не достигли согласия относительно роли метода в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного образований молочной железы, не включив характеристики васкуляризации в определяющие категории.

Первым допплеровским критерием, позволившим отличать доброкачественные образования от злокачественных, стало выявление зон кровотока. По данным некоторых авторов [7], допплеровские сигналы фиксируются у 99 % злокачественных опухолей, в то время как среди доброкачественных – только у 3 %. С развитием ультразвуковой диагностики стало возможно обнаружение кровотока и в доброкачественных опухолях. Так, согласно Mehta T.S. и соавт. [6], наличие центральных (проникающих) сосудов может указывать на злокачественный характер опухоли, тогда как преимущественно периферические сосуды чаще свидетельствуют о доброкачественности. В то же время ЦДК ограничен в обнаружении медленного кровотока, так как визуализирует только сосуды диаметром не менее 100 мкм, в то время как капилляры опухолей обычно имеют диаметр 5–10 мкм [8].

Несмотря на невысокую специфичность, ЦДК продолжает активно применяться в практике ультразвуковой диагностики молочной железы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую ценность цветового допплеровского картирования при определении особенностей васкуляризации опухолей молочной железы, а также выявить допплеровские признаки, имеющие статистическую и клиническую значимость, путем их сопоставления с результатами гистологического анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное ультразвуковое исследование молочных желез с использованием серошкального режима и режима ЦДК было проведено 132 женщинам в возрасте от 33 до 71 лет (средний возраст составил 52±5,8), у которых были жалобы на болезненные ощущения, чувство наполненности, наличие пальпируемых образований в молочных железах. Исследования проводились на ультразвуковом сканере экспертного класса Logiq S8 HD Clear (GE Healthcare, Miwaukee, WI, USA) линейным датчиком 9L-D с диапазоном частот 8-10 МГц. Все опухоли первоначально исследовались с помощью стандартной ультразвуковой диагностики в В-режиме и протоколировались по системе BI-RADS [4].

В ЦДК-режиме кровоснабжение опухолевого очага определялось по количеству зон сосудистого сигнала: различали аваскулярный, слабо васкуляризированный (гиповаскулярный) и интенсивно васкуляризированный (гиперваскулярный) типы. Также оценивалось расположение сосудистых локусов внутри образования: интранодулярный (внутренний), периферический (по краю) и смешанный типы. В результате морфологического исследования были верифицированы 36 злокачественных и 96 доброкачественных опухолей (табл.1).

При морфологическом подтверждении злокачественного характера новообразования дополнительно проводился иммуногистохимический анализ для выявления экспрессии рецепторов к эстрогену (ER), прогестерону (PR), рецептора эпидермального фактора роста человека второго типа (HER2/neu), а также уровня пролиферативной активности (Ki67, %). На основе этих данных устанавливался предполагаемый молекулярный подтип опухоли. Из 36 злокачественных образований у 31 пациентки был определён один из следующих подтипов: люминальный А, люминальный В, HER2-положительный или трижды негативный рак, причём эта классификация применялась исключительно к инвазивным карциномам. У остальных 5 женщин с диагнозами, включающими протоковые карциномы in situ, саркому, папиллярный рак и злокачественную филлоидную опухоли, молекулярная типизация не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении детальной ультразвуковой визуализации в В-режиме у 132 женщин было выявлено 96 доброкачественных образований, где средний размер составлял 1,1 ± 0,8 см (диапазон 0,4–2,9 см), и выявлялись следующие критерии: пониженная эхогенность определялась у 62 (64,6%) образований, неровность контуров – у 41 (42,7%), наличие кальцинатов визуализировалось у 13 (13,5%) образований, имели вертикальную ориентацию 10 (10,4%) узлов, акустическая тень определялась за 8 (8,3%) образованием.

В группе злокачественных опухолей (n=36) в В-режиме средний размер составлял 2,3 ± 1,3 см (диапазон 0,5–6,2 см) и были характерны следующие ультразвуковые критерии: 30 (83,8%) образований имели неровные нечёткие контуры, у 35 (96,3%) отмечалась пониженная эхогенность, 21 (58,8%) имели вертикальную ориентацию, вокруг 9 (25,7%) опре-

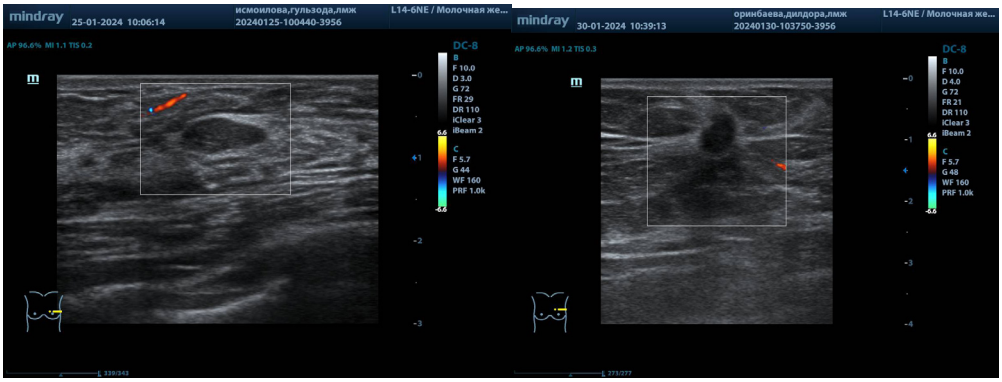
делялись инфильтративные изменения окружающих тканей, 19 (53,7%) образований имели акустическую тень, 16 (45,6%) – содержали кальцинаты. Причём у 24 (66,7%) образований присутствовало три и более эхографических признака злокачественности, в 8 (22,2%) случаях – два признака, 4 (11,1%) образований имели лишь один ультразвуковой критерий.

Таблица 1

Гистологическая характеристика опухолей молочной железы (n=132)

Диагноз	Количество	% от общего числа
Злокачественные опухоли		
Метапластический рак	1	0,8 %
Муцинозный рак	1	0,8 %
Неспецифицированный рак	27	20,5 %
Папиллярный рак	1	0,8 %
Протоковая карцинома in situ	2	1,5 %
Саркома	1	0,8 %
Филлоидная опухоль (злокачественный тип)	1	0,8 %
Доброкачественные опухоли		
Аденоз	4	3,0 %
Внутрипротоковая папиллома	1	0,8 %
Воспалительные изменения	1	0,8 %
Гранулема	3	2,3 %
Локализованный фиброаденоматоз	13	9,8 %
Пролиферативные изменения протоков	3	2,3 %
Склерозирующий аденоз	1	0,8 %
Сложная киста	20	15,2 %
Фиброаденома	37	28,0 %
Фиброз	3	2,3 %
Фибролипома	1	0,8 %
Филлоидная опухоль (доброкачественный тип)	2	1,5 %
Цистаденопапиллома	5	3,8 %

В ходе анализа распределения сосудистых характеристик, выявленных с помощью цветового допплеровского картирования, продемонстрировал значимую корреляцию между типом васкуляризации и гистологической природой образований (табл. 2).



А Б

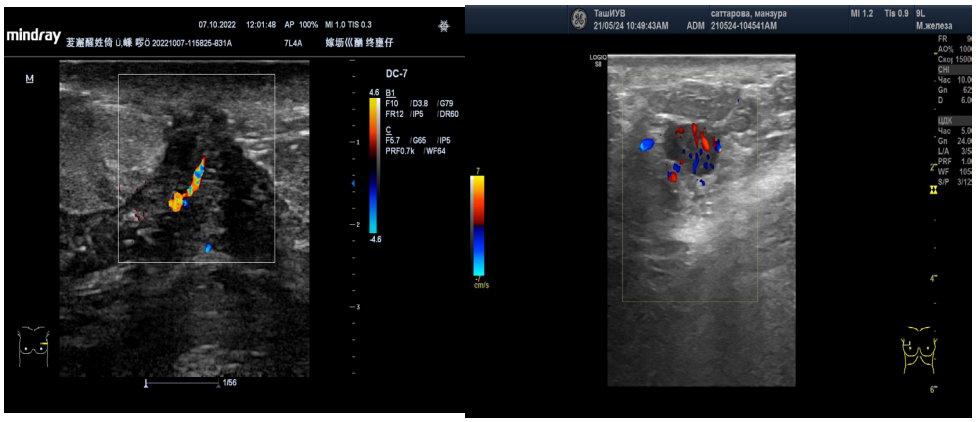
Рис. 1. Аваскулярный характер кровотока в опухоли:
А - фиброаденома МЖ; Б - рак МЖ.

Так, при доброкачественных новообразованиях молочной железы с использованием цветового допплеровского картирования наиболее часто регистрировался гиповаскулярный тип кровотока – у 48 пациенток (50,0%; 95% ДИ: 42,9–56,6). Аваскулярный тип был отмечен у 34 пациенток (35,4%), а гиперваскулярный – у 14 пациенток (14,6%) (рис.1). Указанные различия были статистически достоверны по сравнению со злокачественными образованиями (χ^2=59,48; p<0,021).

В случае злокачественных опухолей гиперваскуляризация встречалась существенно чаще – у 21 пациенток (59,2%; 95% ДИ: 48,0–69,6), что в 3,9 раза превышает частоту при доброкачественных процес-

сах (14,6%; 95% ДИ: 10,7–20,5) (p<0,001). Более чем в половине случаев злокачественного процесса преобладал именно гиперваскулярный тип кровотока, что позволяет рассматривать его как важный диагностический критерий (рис.2).

Также установлено, что смешанный тип сосудистой архитектуры встречался у 50 пациенток (37,9%; 95% ДИ: 28,1–49,4) с злокачественными образованиями, что в 4,4 раза чаще, чем при доброкачественных (11 пациенток – 8,3%; 95% ДИ: 5,3–13,1) (χ^2=46,46; p<0,001). Эти результаты подтверждают значимость смешанного типа кровоснабжения как признака, типичного для злокачественных опухолей (табл. 2).



А Б

Рис. 2. Гиперваскулярный характер кровотока в опухоли:
А - фиброаденома МЖ; Б - рак МЖ.

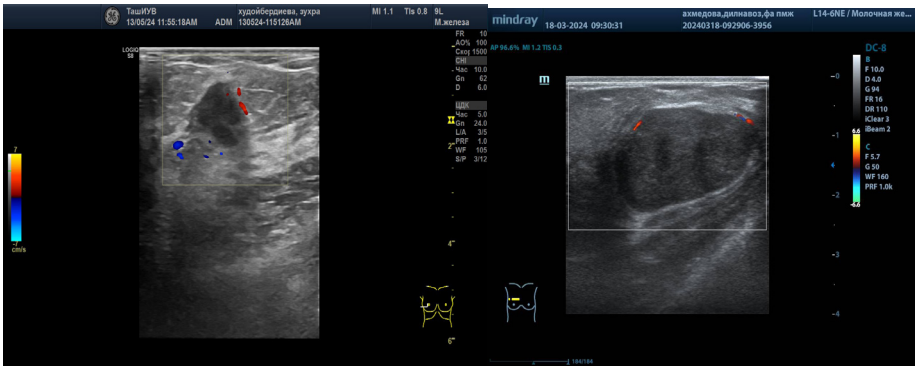
Таблица 2

Характеристика типов васкуляризации опухолей молочной железы

Тип васкуляризации	Аваскулярный	Гиповаскулярный	Гиперваскулярный
Злокачественные образования (n=36)	2 (6,6% ДИ: 2,8–14,5)	13(34,2%; ДИ: 24,5–45,4)	21 (59,2%; ДИ: 48,0–69,6)
Доброкачественные образования (n=96)	34 (35,4%; ДИ: 29,0–42,1)	48(50,0%; ДИ: 42,9–56,6)	14 (14,6%; ДИ: 10,7–20,5)
p-value	<0,001	0,021	<0,001

Статистический анализ показал достоверные различия между злокачественными и доброкачественными новообразованиями по всем трём типам васкуляризации: итоговая оценка по критерию хи-квадрат составила χ^2 = 59,48 при p < 0,001, коэффициент сопряжённости C = 0,51, что указывает на выраженную связь между типом кровотока и гистологическим диагнозом.

Анализируя распределение типов локализации кровоснабжения в опухолевых образованиях молочной железы по данным ЦДК, выявлены следующие особенности: интранодулярный и перинодулярный типы кровоснабжения наблюдались с одинаковой частотой как при злокачественных, так и при доброкачественных образованиях (рис.3). Значимых статистических различий между этими группами по данным параметрам не выявлено (p=0,29; p=0,41) (табл. 3).



А Б

Рис. 3. Перинодулярный характер кровотока в опухоли:
А - фиброаденома МЖ; Б - рак МЖ.

Таблица 3

Локализация кровотока в опухолях молочной железы в зависимости от гистологического строения

Локализация кровотока	Интранодулярный	Перинодулярный	Смешанный	Отсутствие кровотока
Злокачественные образования (n=36)	10 (27,6%; ДИ: 18,8–38,6)	10 (27,6%; ДИ: 18,8–38,6)	14 (38,2%; ДИ: 28,1–49,4)	2 (6,6%; ДИ: 2,8–14,5)
Доброкачественные образования (n=96)	33 (34,4%; ДИ: 28,1–41,1)	22 (22,9%; ДИ: 17,6–29,2)	8 (8,3%; ДИ: 5,3–13,1)	33 (34,4%; ДИ: 28,1–41,1)
p-value	0,29	0,41	<0,001	<0,001

Статистически значимые различия между доброкачественными и злокачественными новообразованиями установлены по признакам смешанного типа сосудистой архитектуры и отсутствия кровотока ($p < 0,001$).

Общая взаимосвязь между типом кровоснабжения и гистологическим диагнозом оценена по критерию хи-квадрат: $\chi^2 = 46,46$, $p < 0,001$, коэффициент сопряжённости $C = 0,44$, что указывает на умеренную степень связи.

Согласно нашему исследованию, при оценке эффективности ультразвукового В-режима и ЦДК в дифференциальной диагностике опухолей молочной железы были получены следующие показатели: чувствительность - 77,6%; специфичность - 51,7%; точность - 58,8%; прогностическая ценность положительного результата - 37,8%; прогностическая ценность отрицательного результата - 86,0%.

По данным зарубежных авторов, использование ЦДК в составе мультипараметрического УЗ-исследования не оказывает значительного влияния на итоговую категорию BI-RADS при оценке патологического очага. Так, повышенная васкуляризация выявляется лишь у 57–64 % злокачественных образований [10]. Мультицентровое проспективное исследование показало, что чувствительность и специфичность В-режима составляют 97,6 % и 38,3 % соответственно. При сочетании В-режима с ЦДК эти показатели увеличиваются незначительно: чувствительность – до 97,9 %, специфичность – до 41,5 % [11].

ВЫВОДЫ

Таким образом, применение цветового допплеровского картирования, с оценкой васкуляризации, повышает диагностическую эффективность ультразвукового исследования при злокачественных опухолях молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сабирджанова З. Р., Джанклич С. М. Динамика показателей рака молочной железы в Узбекистане // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68. – №.3. – С. 171-172.
2. Cao W. et al. Comparative study of cancer profiles between 2020 and 2022 using global cancer statistics (GLOBOCAN) // Journal of the National Cancer Center. – 2024.
3. Chaudhary PK, Larson NB, Alizad A, Fatemi M. Quantitative microvessel orientation biomarkers derived from contrast free ultrasound imaging for cancer diagnosis // Sci Rep. – 2025. – V.8. – №.15(1) – P. 24500.
4. Levy L, Suissa M, Chiche JF, Teman G, Martin B. BIRADS ultrasonography // Eur J Radiol. – 2007. – V. 61.– №.2. – P. 202-211.
5. Liu Y, Zhu H, Yuan J, Wu G. A nomogram for predicting breast cancer based on hematologic and ultrasound parameters // Am J Transl Res. – 2023. – V. 15.– №.15(9) – P.5602-5612.
6. Mehta TS, Raza S, Baum JK. Use of Doppler ultrasound in the evaluation of breast carcinoma // Semin Ultrasound CT MR. – 2000. – V.21. – №.4. – P.297-307.
7. Park AY, Seo BK, Han MR. Breast Ultrasound Microvascular Imaging and Radiogenomics // Korean J Radiol. – 2021. – V.22. – №.5. – P.677-687.
8. Rix A, Piepenbrock M, Flege B, von Stillfried S, Koczera P, Opacic T, Simons N, Boor P, Thoröe-Boveleth S, Deckers R, May JN, Lammers T, Schmitz G, Stickeler E, Kiessling F. Effects of contrast-enhanced ultrasound treatment on neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Theranostics. – 2021. – V. 21. –№.11(19). – P.9557-9570.
9. Zeng H, Hou Y, Zhou X, Lang L, Luo H, Sun Y, Wan X, Yuan T, Wang R, Liu Y, Tang R, Cheng S, Xu M, Liu M. Cancer-associated fibroblasts facilitate premetastatic niche formation through lncRNA SNHG5-mediated angiogenesis and vascular permeability in breast cancer // Theranostics. – 2022. – V. 17.–№.12(17). – P.7351-7370.
10. Zhang W., Xiao X., Xu X., Liang M., Wu H., Ruan J., Luo B. Non-Mass Breast on Ultrasound: Feature Exploration and Multimode Ultrasonic Diagnosis // Ultrasound Med Biol. – 2018. – V. 44. – №.8. – P.1703–1711.
11. Zhu Y. et al. Quantitative analysis of superb microvascular imaging for monitoring tumor response to chemoradiotherapy in locally advanced cervical cancer // Front. Oncol. – 2023. – V. 4. – №.12. – P. 107473.

УДК:616.98:578.828.6-053.2

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Залялиева М.В.[1], Мирахмедова Н.Н.[1], Сафиуллин А.И.[2],
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Республиканский центр по борьбе со СПИД

ХУЛОСА

Тадқиқот мақсадини *АРВ терапия олган ва қабул қилмаган ОИВ касаллиги бор болаларда қон зардоби ва сўлак таркибининг гуморал иммунитет кўрсаткичларини ва сўлакда pH ни баҳолашлик белгилади.*

Материал ва усуллар. *ОИВ касаллигининг турли босқичида бўлган кичик мактаб ёшидаги 89 нафар болалар текширувдан ўтказилди. 68 нафар болалар антиретровирус терапия (АРВТ) олган, 21 нафари эса олмаган. Уларда иммуноглобулинларнинг (IgG, IgA, IgM) концентрацияси, қон ва сўлакнинг кислота-ишқорий (pH) ҳолати ўрганилди.*

Натижа ва мухокама. *ОИВ/ОИТС касаллигини ривожланиши сари сўлак таркибидаги иммуноглобулинларнинг концентрациясини симптомсиз босқичи ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан кескин пасайиши аниқланди: IgG 10 баробарга, IgA – 3 ва IgM – 14 маротабага. Маҳаллий гуморал иммунитетнинг кўрсаткичлари қон зардобидаги ошиш фонида пасайди. Касалликнинг иккинчи босқичидан бошлаб сўлакнинг pH кўрсаткичи ишонарли равишда нордонлашиш тарафига силжиши кузатилди. ОИВ беморларда оғиз бўшлиғида шикастланиш ривожланиши сўлакни нордонлашиши билан кечади, бу эса юқори нафас олиш йўлларида оппортунистик инфекцияларини таснифлайди.*

Хулоса. *ОИВнинг турли босқичларида бўлган болаларнинг қон зардоби ва сўлакда асосий иммуноглобулинларни тадқиқ қилиш уларни касалликнинг турли босқичларида ўзаро боғлиқликларини аниқ намоен этди. Иммуноглобулинларни ва сўлакда pH-ни аниқлаш шиллиқ қаватда оппортунистик инфекциялар ривожланиши хавфини башорат қилишда муҳим эга эканлигини кўрсатди.*

Калит сўзлар: *ОИВ-инфекцияси, қон зардоби, сўлак, иммуноглобулинлар, pH.*

SUMMARY

The aim of our study *was to assess the status of humoral immunity parameters in blood serum and saliva, as well as salivary pH, in HIV-infected children both receiving and not receiving antiretroviral therapy (ART).*

Materials and methods. *A total of 89 early school-age children at various stages of HIV infection were examined. Of these, 68 children were receiving antiretroviral therapy (ART), and 21 were not. The study involved assessing the concentrations of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) and the acid-base balance (pH) of blood and saliva.*

Results and discussion. *It was found that the concentration of immunoglobulins in saliva significantly decreased as HIV/AIDS progressed, compared to the asymptomatic stage and the control group — IgG by 10 times, IgA by 3 times, and IgM by 14 times. The levels of local humoral immunity declined despite an increase in their concentration in blood serum. From the second stage of the disease, there was a significant shift in salivary pH toward acidity. The development of oral lesions in HIV-infected individuals is accompanied by increased salivary acidity, which is characteristic of opportunistic infections of the upper respiratory tract.*

Conclusions.*The study of major immunoglobulin levels in blood serum and saliva of HIV-infected children at various stages of the disease revealed clear patterns in immunoglobulin concentrations. The determination of immunoglobulin levels and salivary pH is of significant importance for predicting the risk of opportunistic infections of the mucous membranes.*

Keywords: *HIV infection, blood serum, saliva, immunoglobulins, pH.*

Проблема ВИЧ-инфекции, несмотря на проведение мероприятий по профилактике и широкомасштабной антиретровирусной терапии, остается актуальной. Применение АРВТ позволило увеличить качество и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, но, несмотря на это, многие вопросы остаются малоизученными [9]. По нашим данным наиболее часто у ВИЧ- инфицированных детей как на фоне, так и без АРВТ значительное место занимают оральные поражения: оральный или

орофарингиальный кандидоз, стоматиты, ангулярный хейлит, лабиальный герпес и др. [5,6].

Как известно, иммунологическая активность тесно связана с состоянием местного иммунитета. Местный иммунитет – это барьерная защита слизистых оболочек, которая является зоной контакта с антигенами окружения. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, имеет представительство в кишечнике, носоглотке, бронхах, конъюктиве, евстахиевых и фаллопиевых трубах, протоках экзокринных желез, слюнных, слезных и других, но отсутствует в урогенитальном тракте [4,7,8].

У ВИЧ- инфицированных больных слизистая оболочка желудочно- кишечного тракта, начиная с полости рта и заканчивая прямой кишкой, является входными воротами и местом клинических проявлений многих оппортунистических и неоппортунистических инфекций и опухолей. MALT (mucosa associated lymphoid tissue) очень богата клетками, ответственными за защиту слизистых, которые при ВИЧ- инфекции по мере прогрессирования заболевания теряют свои функции. Более чем у половины ВИЧ- инфицированных развиваются различные поражения слизистой ротоглотки.

Исследования показателей системного гуморального иммунитета в основном касаются содержания сывороточных иммуноглобулинов. Информации о состоянии местного иммунитета слизистой полости рта, состояния кислотно-щелочного равновесия единичны. В связи с этим ЦЕЛЬЮ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ явилась оценка состояния показателей гуморального иммунитета в сыворотке крови и слюне, pH слюны у ВИЧ-инфицированных детей на фоне и без АРВ терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор клинического и биологического материала осуществляли на базе клиники Республиканского центра по борьбе со СПИДом. Анкетирование ВИЧ-инфицированных детей младшего школьного возраста проводилось с информированного согласия родителей по специально разработанной форме. Из общего количества обследованных 89 детей с ВИЧ-инфекцией на АРВТ терапии находилось 68 (76,4%) детей, из них на 1-ой стадии было – 8 (11,8%) детей, на 2-ой стадии – 16 (23,4%), на 3-й стадии – 22 (32,4%), на 4-ой стадии – 22 (32,4%) ребенка. Из не принимающих АРВ терапию 21 (24%) ребенка, на 1-й стадии было 10 (47,6%), на 2-ой стадии – 4 (19%), на 3-й стадии – 4 (19%), и у 3-х (14,4%) была 4-ая стадия болезни. Определение стадии ВИЧ- инфекции проводили с использованием стандартного набора CD4% casycountkit+dry на анализаторе CyFlow (Германия). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей аналогичного возраста. Для исследования осуществляли забор образцов сыворотки крови и слюны. Кровь для анализов забирали утром натощак: в первую с ЭДТА и во вторую сухую пробирку. Сыворотку крови до проведения анализов хранили в глубокой заморозке. Сбор слюны проводили пассивным слюноотделением натощак в стерильную сухую пробирку объемом 10 мл в течение 5 минут. На пробирке указывали регистрационный номер пациента. Отбор образцов крови и слюны проводили в утреннее время. Был проведен инструктаж детей избегать употребление твердой пищи за час до взятия пробы и выполнить гигиену полости рта и зубов за 30 минут до сбора образца слюны. Сразу после сбора образцы помещали в термосумку с хладагентом. Отбор образцов крови и слюны проводился в промежутке между 9:00 и 11:00 часов, чтобы минимизировать вариации, связанные с циркадным циклом.

Определение иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии с помощью иммуноспецифических сывороток производства НИИ АМН России им. Гамалеи согласно инструкции производителя. Определение Ph слюны проводили физическим методом с помощью Ph-метра («Эксперт Ph», РФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота поражений слизистой ротоглотки на 1 и 2 стадиях заболевания не отличалась от данных детей контрольной группы. Содержание CD4 лимфоцитов на 1 стадии в среднем составило 698±31 кл/мкл, на 2 стадии 558±53 кл/мкл. У всех ВИЧ- инфицированных больных детей с 3-й и 4-й стадией болезни отмечались оральные поражения. Содержание CD4 в 3 стадии 230±57 кмкл, в 4-й - 231±22 кл/мкл. У детей без АРВТ показатели CD4 лимфоцитов выявлялись ниже. Основным поражением слизистой явился кандидоз полости рта. Содержание сывороточного IgG при 3-й стадии болезни составило в среднем 1503±119 мг%, IgA - 250±29 мг%, IgM - 200±30 мг%. У больных с 4-й стадией ВИЧ-инфекции содержание IgG в среднем составило 1449±171 мг%, IgA - 265±16 мг% и IgM - 184±41 мг% (табл. 1).

Таблица 1

Показатели Ig A, M, G в сыворотке крови у детей

Показатели	3 стадия (мг%) n=30	4 стадия (мг%)n=23	Контроль (мг%) n=12	p
IgA	250±29	265±16	241±0,07	p<0,05
IgM	200±30	184±41	208±0,05	p<0,05
IgG	1503±119	1449±171	1539±1,02	p<0,01

В слюне содержание IgG у детей с 3-й стадией в среднем составило 20,75±2,04 мг%, IgA – 6,3±0,62 мг%, IgM – 0,595±0,27 мг%; в 4-й стадии в среднем IgG было 16,9±0,07 мг%, IgA – 5,97±1,52 мг%, IgM – 0,89±0,42 мг% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели Ig A, M, G в слюне у детей

Показатели	3 стадия (мг%) n=30	4 стадия (мг%)n=23	Контроль (мг%) n=12	p
IgA	6,3±0,62	5,97±1,52	21,7±4,1	p<0,05
IgM	0,595±0,27	0,89±0,42	12,04±1,2	p<0,05
IgG	16,9±0,07	20,75±2,04	204,5±32,0	p<0,01

Полученные данные показали, что по мере перехода ВИЧ-инфекции из 3-й стадии в четвертую содержание IgG и IgM в сыворотке крови несколько снизилось, содержание IgA немного повышается, причем во всех случаях среднее содержание иммуноглобулинов достоверно превышало показатели контрольной группы (p<0,01 для IgG и p<0,05 для IgA и IgM). Напротив, концентрация иммуноглобулинов в слюне у больных с 3-й стадией ВИЧ-инфекции в сравнении со здоровыми детьми резко снижена - IgG в 10 раз, IgA – в 3,4 раза и IgM – в 14 раз. С прогрессированием заболевания разница содержания IgG в слюне нарастала, содержание IgA у пациентов с 3-й и 4-й стадией было сопоставимым, а средняя концентрация IgM при переходе в 4-ую стадию повысилась в 1,5 раза относительно показателя в 3-й стадии. Значения местного гуморального иммунитета резко отличались от значений содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Так концентрация иммуноглобулинов в слюне относительно контрольной группы резко снижается с прогрессированием инфекции, а в сыворотке крови – повышается, что говорит о снижении барьерной функции слизистой полости рта, что подтвердилось закислением pH слюны.

pH физиологических жидкостей организма входят в состав неспецифических факторов защиты. Изменения кислотно-щелочного равновесия в полости рта могут быть физиологические и патологические. По нашим данным у детей в 1-ой стадии заболевания pH слюны не отличался от данных контрольной группы и в среднем составил 7,2±0,03. Во 2-ой стадии заболевания pH слюны составил в среднем 5,8±0,2 (p<0,01), почти у всех наблюдался сдвиг в кислую сторону. В 3-ей стадии на фоне АРВТ pH в среднем составил 6,35±0,21, причем у 20% сдвиг был в щелочную сторону (pH>6,5). В 4-й стадии на фоне АРВТ у 75% ВИЧ- инфицированных детей наблюдался сдвиг в кислую сторону, в среднем 6,25±0,4. Поскольку щелочная среда является главным фактором против вирусных инфекций, полученные данные, возможно, объясняют отсутствие оппортунистических инфекций у ВИЧ- инфицированных детей в бессимптомной стадии заболевания. В 3-ей и 4-ой стадиях болезни даже на фоне АРВТ наблюдалось смещение pH в кислую сторону, что объясняет развитие оральных оппортунистических инфекций. Таким образом, по нашим данным развитие оппортунистических инфекций сопровождается закислением слюны, что характерно для вирусных инфекций верхних дыхательных путей [1,2].

Надо отметить, что биохимические и иммунологические исследования параметров слюны имеют значительные преимущества по сравнению с методами анализа крови. Слюну легче забирать и хранить, сбор слюны недорогой способ и легко осуществляется, что особенно важно у детей. Кроме того, небольшую аликвоту слюны можно собирать в течение 15-20 минут, поэтому результат позволяет более точно оценить состояние слизистой полости рта.

Таким образом, полученные нами результаты по исследованию показателей основных иммуноглобулинов в сыворотке крови и слюне у ВИЧ- инфицированных детей на разных стадиях заболевания показали наличие очевидных закономерностей по концентрации иммуноглобулинов. Так, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, на фоне роста концентрации сывороточных иммуноглобулинов происходило их снижение в слюне. Очевидно, что патологические процессы при развитии оральных поражений тесно связаны со снижением функциональных потенций мукозального иммунитета. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми, благодаря единому происхождению иммуноцитов и рециркуляции лимфоидных клеток обеспечивает единство MALT. ВИЧ по мере прогрессирования заболевания, в первую очередь ведет к иммунному повреждению барьерных тканей, снижению иммунной защиты от патогенов. Определение иммуноглобулинов и pH слюны имеет существенное значение для прогноза риска развития оппортунистических инфекций слизистых.

ВЫВОДЫ

1. Изучение концентрации иммуноглобулинов в слюне у ВИЧ- инфицированных пациентов выявило достоверное их снижение в 3-й и 4-ой стадиях ВИЧ/СПИД заболевания;

2. Установлен сдвиг кислотно- щелочного состояния PH слюны в кислую сторону по мере прогрессирования ВИЧ- инфекции;

3. Полученные результаты позволяют рекомендовать изучение концентрации иммуноглобулинов и pH слюны для прогноза риска развития инфекций верхних дыхательных путей и их своевременной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залялиева М.В., Рашидова Ф.М., Нурузова З.А., Абдукадырова М.У., Мирахмедова Н.Н. Показатели врожденного и адаптивного (sIgA) иммунитета в слюне больных Covid-19. // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2022. – №2. – С. 90-93.
2. Курдин А.А., Амбалов Ю.М., Гнутов С.В.,

Пантелеева В.В. Клинико- патогенетическое значение pH-метрии слизистой ротоглотки, мочи и кожи у больных гриппом и другими острыми респираторно- вирусными инфекциями. // Инфекционные болезни. – 2019. – №2 (66). –С. 55-57.

3. Меркушкина Т.А., Сафиуллин А.И., Бегишева Р.Р., Залялиева М.В. Изучение факторов неспецифической резистентности у детей при ВИЧ/СПИД заболевании. //Журн. теорет. и клин. медицины. – 2016 г. – №4. – С. 145-148.
4. Пинегин Б.В., Пащенков М.В., Пинегин В.Б., Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. //Иммунология. – 2020. – №41(6).
5. Прожерин С.В., Подымова А.С., Рямова Е.П., Жукова В.В. Поражения кожи и слизистых оболочек у ВИЧ-инфицированных, находящихся на антиретровирусной терапии. //Тезисы IV конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии. – 2016. – С. 196-197.
6. Сафиуллин А.И., Панина Е.С., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В. Клинические проявления ВИЧ- инфекции у детей и взрослых на разных стадиях заболевания на фоне и без антиретровирусной терапии. //Журн. теорет. и клин. медицины. – 2025. – №1. – С. 104-108.
7. Gesta M.F. Normal structure, function and histology of mucosa- associated lymphoid tissue. //Toxicol. Pathol. 2006, 34, 599-608.
8. Takeuchi T. and Ohno H. IgA in human health and diseases: Potential regulator of commensal microbiota. //Front Immunol. 2022; 13: 1024330. Published online 2022 Now. 10. Doi: 10.3389/fimmu.2022.1024330.
9. World Health Organization (WHO). https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids. 13.07.2023 г.

УДК:616.53-002.25-002.1:575.08-07

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА IL1B T31C (RS16944) С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АКНЕ

Маликова Н.Н.[1], Арифов С.С.[1], Бобоев К.Т.[2]
[1] Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
[2] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

XULOSA

Dolzarbligi. *IL1b T31C (rs16944) gen polimorfizming akne shakllanishi va klinik kechishidagi roli tahlil qilindi.*

Tadqiqot maqsadi. *IL1b T31C (rs16944) genining turli darajadagi akne bilan og'rigan o'zbek bemorlariga ta'sirini o'rganish.*

Usullar. *Akne turli klinik shakllari bo'lgan 133 bemor va 125 shartli sog'lom donorlar namunalari bo'yicha vaziyatni nazorat qilish tadqiqoti o'tkazildi.*

Natijalar. *Akne og'irlik darajasi bilan bog'liq bo'lgan kichik guruhlarda IL1b genining rs16944 polimorfizmining noxush allel C va heterozigotli T / C variantini tashishda yallig'lanishni rivojlanish xavfi 2 dan 6 martagacha oshdi (P <0,05).*

Xulosa. *IL1b genining rs16944 polimorfizmi o'zbek millatiga mansub bemorlarda akne patogenezida muhim ahamiyatga ega.*

Kalit so'zlar: *oddiy husnbuzar, gen IL1b, proyallig'lanish mediatrlari, interleykinlar, yallig'lanish, akne, immun javob.*

SUMMARY

Relevance. *The role of polymorphism of gene IL1b T31C (rs16944) in the formation and clinical course of acne was analyzed.*

The aim of the study. *To investigate the effect of IL1b T31C (rs16944) gene in patients of Uzbek nationality suffering from acne of varying severity.*

Methods. *The case-control study was conducted on a sample of 133 patients with various clinical forms of acne and 125 conditionally healthy donors.*

Results. *The risk of developing inflammation in carriers of an adverse allele C and heterozygous variant T/C polymorphism rs16944 gene IL1b in subgroups related to the weight of the acne stream increased by 2 to 6 times (P<0.05).*

Conclusion. *The polymorphism rs16944 of IL1b is important in acne pathogenesis in patients of Uzbek nationality.*

Keywords: *acne vulgaris, IL1b gene, anti-inflammatory mediators, interleukins, inflammation, acne, immune response.*

ВВЕДЕНИЕ

Акне (вульгарные угри, угревая болезнь) относится к многофакторным заболеваниям, патогенез которых частично обусловлен генетической предрасположенностью. Исследования, выявившие новые механизмы формирования полиморфной структуры генов цитокинов, показали, что как гены самих цитокинов человека, так и их рецепторов обладают аллельным полиморфизмом [1]. Семейство цитокинов IL-1 является важным участником патогенеза угревой сыпи [8]. Недавние исследования показали значимую роль IL-1b в патогенезе акне, особенно активацию бактерий Cutibacterium Acnes (более известную, как Propionibacterium Acnes) [13]. Установлено, что IL-1b активно стимулирует выработку провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в себоцитах, что указывает на его потенциальную роль в заболеваниях сально-волосяного аппарата кожи, включая акне.

В сальных железах триглицериды растворяются свободными жирными кислотами, глицерином и липазой, которая продуцирует бактерию Cutibacterium Acnes (более известную, как Propionibacterium Acnes) [6]. Количество C.acnes значительно увеличивается в период полового созревания и играет ключевую роль в развитии акне [10]. Свободные жирные кислоты, проникая в кожу через повреждённые фолликулы, вызывают цитотоксическое воздействие и образуют воспалительную реакцию. В ответ на это обнаруживаются провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-8, IL-12 и дефензины, что приводит к образованию воспалительных папул, пустул, а в тяжёлых случаях – кист и узелков [12]. Интерлейкин IL-1b, являясь ключевым провоспалительным цитокином, преимущественно секретируется активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. Результаты исследований показывают, что активация кератиноцитов бактерией Propionibacterium acnes (P. acnes) может индуцировать продукцию IL-α, что впоследствии

запускает гиперкератинизацию инфундибулярных отделов фолликулов. Этот процесс считается начальным этапом развития комедонов. Имеются исследования, описывающие механизм, регулирующий воспалительные реакции на P.acnes. мРНК IL-1b и активная процессированная форма IL-1b в большом количестве присутствуют в воспалительных поражениях акне. Более того, описано, что P. acnes как триггер активации моноцитарно-макрофагальной NLRP3-инфламмасомы, процессинга и секреции IL-1b, которая зависит от фагоцитоза, лизосомальной дестабилизации, активных форм кислорода и оттока клеточного K+ [9]. В статье представлен анализ влияния гена IL-1b на развитие воспаления при акне. Кроме этого полиморфизм данного гена был изучен и в других нозологиях, к примеру российские коллеги изучили ассоциацию данного локуса с атопическим дерматитом у женщин [2]. Группа ученых доказали что полиморфизм гена IL1b может рассматриваться как дополнительный врожденный фактор, способствующий предрасположенности к развитию сосудистых нарушений [3].

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ было изучение роли провоспалительного цитокина T31C (rs16944) гена IL1b в патогенезе акне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на образцах геномной ДНК пациентов, выделенных из периферической крови пациентов. Всего исследовано 133 больных с различными степенями тяжести акне. Контрольная группа была сформирована из 125- условно-здоровых лиц узбекской национальности, без каких-либо дерматологических и других заболеваний. Диагноз угри обыкновенные верифицирован в соответствии с МКБ L70.0.

Выделение ДНК из ядер лимфоцитов проводили стандартизованными тест-наборами производства «Ампли Прайм РИБО-преп» («AmpliSens», Россия), согласно инструкции производителя. Концентрации выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (NanoDrop Technologies, США) при длине волны A260/280 нм. Тестирование полиморфизма интерлейкинов IL1b (T31C), проводилось при помощи трансиллюминатора UVT1 фирмы «Biokom» (Россия) и видеокамеры CCD CAMERA HI - Res EX vision (Китай) с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование полиморфизма гена IL1b (rs16944) в патогенезе акне выявило различия в распределении и возможное влияние на тяжесть заболевания.

Не было установлено статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов в результате анализа участия полиморфизма rs16944 гена IL-1b. Вероятно значимых различий в распределении аллелей T и C между основной группой пациентов с акне и контролем не обнаружено (T: 66.5% и 67.6%, неблагоприятная аллель C: 33.5% и 32.4%; p=0.8), см. таб.

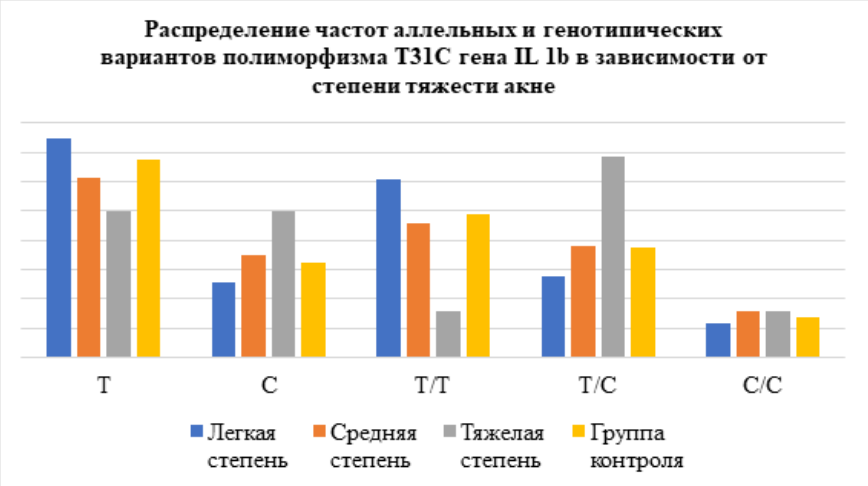
Таблица 1

Частота аллелей и генотипов полиморфизма T31C гена IL1b в основной и контрольной группах

Аллели и генотипы	Количество аллелей и генотипов		χ^2	p	RR	OR	95%CI
	Основная группа	Контрольная группа					
	%	%					
T	66,5	67,6	0,1	0,8	1,0	1,0	0,66 - 1,38
C	33,5	32,4	0,1	0,8	1,0	1,0	0,73 - 1,51
T/T	47,4	48,8	0,1	0,9	1,0	0,9	0,58 - 1,54
T/C	38,3	37,6	0,0	0,9	1,0	1,0	0,62 - 1,71
C/C	14,3	13,6	0,0	0,9	1,1	1,1	0,52 - 2,14

Генотипы T/T, T/C и C/C не показали значимых различий между группами, не выявляя тенденции к превалированию. Частота генотипа T/T в основной группе и в группе контроля встречалась в 47.4% и в 48.8% случаев соответственно (χ^2=0.1;p=0.9;OR=0.9). Генотип T/C также не имел статистически значимых различий в исследуемых группах, где он был выявлен в 38.3% и 37.6% соответственно (χ^2=0.0; p=0.9; OR=1.0). По частоте встречаемости гомозиготный генотипический вариант C/C составлял 14.3% у пациентов с акне и 13.6% в контрольной выборке (χ^2=0.0;p=0.9;OR=1.1), см. таб. 1.

При сравнительном анализе распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T31C гена IL1b в зависимости от степени тяжести акне, выявлена выраженная связь к прямой зависимости частоты встречаемости гетерозиготного генотипа T/C от тяжести патологии. Как показано на диаграмме неблагоприятный аллель C преобладал в подгруппе пациентов с тяжелой степенью тяжести по сравнению с группой контроля. При тяжелой степени акне аллель T встречался реже (50% против 67.6% в контроле, p=0.05), а аллель C – чаще (50% против 32.4%, p=0.05). Гетерозиготный генотип T/C был значительно более частым у пациентов с тяжелой формой (68.4% против 37.6%, p=0.03), что указывает на его роль в повышении риска воспаления (OR=3.6). Аналогичная тенденция наблюдалась при сравнении тяжелой и легкой степени акне.



Исходя из вышеуказанного, аллель С и генотип Т/С связаны с тяжестью воспаления при акне, увеличивая риск развития воспаления в 2–6 раз ($p<0.05$).

Результаты вычисления прогностической эффективности локуса rs16944 гена IL-1b в качестве самостоятельного маркера в возникновении акне приведены в таблице 2. В исследованных группах показатели чувствительности и специфичности были равны: SE=0.14, SP=0.86, рассчитанный AUC был равен -0.51.

Таблица 2

Прогностическая эффективность полиморфизма rs16944 гена Il1b

N	Группа и подгруппа пациентов	SE	SP	AUC	OR	95%CI	p
1	Основная группа	0,14	0,86	0,51	1,06	0,52 – 2,18	0,51
A	Тяжелая степень	0,16	0,86	0,51	1,19	0,32 – 4,48	0,13
B	Средняя степень	0,16	0,86	0,51	1,2	0,51 – 2,81	0,33
C	Легкая степень	0,12	0,86	0,49	2,48	0,17 - 36,93	0,29

На основании вышеизложенного, по результатам нашего исследования была выявлена ассоциация неблагоприятных аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs16944 гена IL-1b в подруппах, связанных с тяжестью течения акне.

ВЫВОДЫ

Исследование выявило значимую роль полиморфизма гена IL1b в патогенезе воспаления при акне, особенно в тяжелых формах заболевания, где неблагоприятные аллели и генотипы С и С/С связаны с повышенным риском воспаления. Полиморфизм rs16944 гена IL-1b может служить прогностическим маркером тяжести и риска воспаления при акне.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль полиморфизма rs16944 гена IL-1b в формировании и развитии акне до конца не ясна. Исследований, касающихся связи данного гена с формированием акне не очень много, а полученные данные достаточно противоречивы. Например в исследовании турецких ученых Gulsen Akoglu et.all. проведено изучение 90 пациентов с обыкновенными угрями, разделенных на подгруппы по степени тяжести угревой сыпи. Анализ результата показал, что полиморфный вариант IL-1b не связан с восприимчивостью к акне и образованию рубцов постакне, а также с тяжестью акне [4].

В исследовании Yasmina ElAtta et. all., где провели биопсию кожи у 60 пациентов. Результаты выявили значительную положительную связь между экспрессией IL-1b и клинической тяжестью угрей обыкновенных ($p = 0,022$), а также показали, что IL-1b можно считать ключевым цитокином в патогенезе акне, его тяжести и развитии рубцов постакне [7]. Однако, китайские ученые Chen X et. all. проводили исследование у 306 пациентов с акне для изучения влияния полиморфизмов генов RETN, IL-1 и IL-6 на риск развития угревой сыпи в китайской популяции. Результаты показали, что полиморфизм гена IL-1 не способствует патогенезу акне у китайской популяции [5]. Qin M et. All в своей работе показал, что P. acnes запускает выработку IL-1b через инфламмасомный путь, в частности, с участием NLRP3 и каспазы-1. Это доказывает, что при акне воспалительная реакция, вызванная секрецией IL-1, приводит к проявлению заболевания [11].

Таким образом, нами было выявлено наличие значимой ассоциации полиморфизма rs16944 гена IL-1b с риском развития акне в узбекской популяции. В силу противоречивых мировых литературных данных, по всей видимости, частоты распределения генотипических вариантов данного полиморфного локуса, а также его роль в развитии различных заболеваний варьируют в зависимости от популяционной и этнической принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5. – № 1-2. – С. 11-28.
2. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Колесник К.Н., Лыков С.Г. Полиморфизм -511C/T гена IL1B и атопический дерматит. Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2015. – № 2. – С. 35-38.
3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Полиморфизм промоторного региона гена IL-1b у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. Медицинская иммунология. – 2010. – № 3. – С. 219-226.
4. Akoglu G, Tan C, Ayvaz DC, Tezcan I. Tumor necrosis factor α-308 G/A and interleukin 1 β-511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne. J Cosmet Dermatol. 2019 Feb;18(1):395-400. doi: 10.1111/jocd.12558. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29675912
5. Chen X, Min S, Chen C, Lin X, Wang D, Jiang G. Influence of RETN, IL-1, and IL-6 gene polymorphisms on the risk of acne vulgaris in the Chinese population. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct;21(10):4965-4973. doi: 10.1111/jocd.14911. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35279931
6. Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. Med J Aust. 2017 Jan 16;206(1):41-45. doi: 10.5694/mja16.00516. PMID: 28076744
7. ElAttar Y, Mourad B, Alngomy HA, Shams El Deen A, Ismail M. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars. J Cosmet Dermatol. 2022 Oct;21(10):4864-4870. doi: 10.1111/jocd.14852. Epub 2022 May 23
8. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 1992 Jun;98(6):895-901. doi: 10.1111/1523-1747.ep12460324. PMID: 1534342
9. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, Fenini G, Kolios A, Navarini A, Ganceviciene R, Schauber J, Contassot E, French LE. IL-1β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. J Invest Dermatol. 2014 Mar;134(3):677-685. doi: 10.1038/jid.2013.438. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24157462
10. Leung AKC, Barankin B, Hon KL. Adolescent acne vulgaris: an overview of therapeutic options. Consultant Pediatr. 2015;14:63–65
11. Qin M, Pirouz A, Kim MH, Krutzik SR, Garbán HJ, Kim J. Propionibacterium acnes Induces IL-1β secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. J Invest Dermatol. 2014 Feb;134(2):381-388. doi: 10.1038/jid.2013.309. Epub 2013 Jul 24. Erratum in: J Invest Dermatol. 2014 Jun;134(6):1779. PMID: 23884315; PMCID: PMC4116307
12. Thibouыtot D, Dréno B, Sanders V, Rueda MJ, Gollnick H. Changes in the management of acne: 2009-2019. J Am Acad Dermatol. 2020 May;82(5):1268-1269. doi: 10.1016/j.jaad.2019.04.012. PMID: 32303330
13. Zhang H, Zhang Z. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris. Int J Gen Med. 2023 Aug 28;16:3843-3856. doi: 10.2147/IJGM.S421835

Сдано в набор 25.07.2025. Подписано в печать 31.07.2025.
Формат 50×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 40.
Усл. печ. л. 6,8. Уч. изд.л. 5,4.
Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.