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).**

**1**

ТАШКЕНТ – 2023

**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.jtcmed.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

УДК: 591.1: 612.11/.12: 678.048: 636.92/.087.7:

# *ТАЖРИБА ХАЙВОНЛАРИДА СУРУНКАЛИ НУРЛАНИШ КАСАЛЛИГИДА ЛИПИД КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ЎЗГАРИШИ ВА УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ*

Абдуллаева М. А.,Кудратова М.О.
Бухоро давлат тиббиёт институти

*РЕЗЮМЕ*

***Цель:*** *изучить изменения липидного профиля у кроликов разного возраста под влиянием хронического облучения и коррекция наблюдаемых изменений при АСД (антисептик стимулятор Дорогова).*

***Материалы и методы.*** *В исследовании использовались биохимические, и статистические методы исследования.*

***Результаты.*** *Под влиянием хронического облучения отмечено, что у кроликов всех возрастов наблюдалось статистически достоверное снижение показателей липидного профиля, общего холестерина и особенно ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) по сравнению с интактной группой.*

***Заключение.*** *Было установлено, что после лечения АСД количество ТГ(триглицериды) и показатель ЛПВП (липопротеиды высокой плотности) у кроликов всех возрастов приближались к значениям исходной интактной группы (p<0,05). В результате лечения АСД удалось приравнить показатель ЛПВП с исходной интактной группой, в результате чего было достигнуто достоверное снижение показателя КА (коэффицента терогенности).*

***Ключевые слова:*** *Атеросклероз, хроническая лучевая болезнь, липидный профиль, ЛПВП, ЛПНП,ТГ, КА, АСД.*

*SUMMARY*

***Objective:*** *to study changes in the lipid profile in rabbits of different ages under the influence of chronic irradiation and correction of the observed changes in ASD (antiseptic stimulator Dorogov).*

***Materials and methods.*** *Biochemical and statistical research methods were used in the study.*

***Results.*** *Under the influence of chronic irradiation, it was noted that rabbits of all ages had statistically significant decrease in lipid profile, total cholesterol, and especially LDL (low density lipoprotein) compared to the intact group.*

***Conclusion.*** *It was found that after treatment with ASD, the amount of TG (triglycerides) and HDL (high-density lipoprotein) in rabbits of all ages approached the values of the original intact group (p<0.05). As a result of the treatment of ASD, it was possible to match the HDL index with the original intact group, as a result of which a significant decrease in the AC index (atherogenicity coefficient) was achieved.*

***Keywords:*** *Atherosclerosis, chronic radiation sickness, lipid profile, HDL, LDL, TG, KA, ASD.*

## ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Бошқа томондан, радиация таъсирида айниқса носпецифик иммун жавобни кучайиши ва цитокинлар гиперпродукцияси кўплаб орган ва тўқималарда, шу жумладан юрак-қон томир тизимида эндотелиал ҳужайраларни ҳам зарарлайди [1]. Цитокинлар айниқса яллиғланишга олиб келувчи цитокинларини гиперпродукцияси эндотелиоцитларни дисфункицясига унинг адгезияга жавобгар оқсиллар экспрессиясини ўзгариши, кўплаб лейко-лимфоцитлар қон томир интимасига миграцияси, қон томир миоцитларини пролиферацияси, про-коагуляцион омилларни кўплаб ишлаб чиқилиши атеросклероз ривожланиш хавфини кучайтиради [4].

Муълумки, АСД биостимулятори ҳайвон тўқимаси парчаланишидан олинган қуйи молекуляр компонентлардан иборат бўлиб, организмга кенг қамровли таъсир кўрсатади. Хусусан, специфик ва носпецифик иммун жавоб, ҳамда фагоцитоз ва комплемент системасига иммунмодулятор каби таъсир кўрсатади, В-лимфоцитлар ва шунга монанд иммуноглобулинлар миқдорини ва шу билан бирга Т-лимфоцитлар субпопуляциялари нисбатини нормаллаштиради [5]. Бундан ташқари, бошқа адабиётларда келтирилишича, АСД ҳайвонлар ва одам организмида кўп тармоқли таъсири, хусусан марказий ва периферик нерв тизимини нормаллаштирувчи, ҳужайралар ўсиши ва метаболизмини фаоллаштирувчи, регенератив-репаратив жараёнларни кучайтириш орқали альтерацияланган ўчоқларни тезроқ бартараф этилишига, ҳамда ошқозон-ичак тизимида ҳазмни яхшиловчи, юрак-қон томир ва нафас тизимини аъзолари фаолиятини меёрлаштирирувчи таъсири, умумий ацидоз ҳолатини бартараф этиш организмни умумий резистентлигини оширучи таъсири эътироф этилган [2, 3].

Юқорида келтирилганларга асосланиб ишнинг мақсади: турли ёшдаги қуёнларда липид профилини сурункали нурланиш таъсирида ўзгариши ва кузатилган ўзгаришларни АСД билан коррекциялаш.

## МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Тадқиқотлар учун 150 та турли ёшдаги соғлом қуёнлар танланиб олинди ва ёши бўйича гуруҳлаштирилди. Натижада ҳар бир гуруҳда 10 тадан бўлган яъни 3 ойлик (биринчи гуруҳ), 6 ойлик (иккинчи гуруҳ), 9 ойлик (учинчи гуруҳ), 12 ойлик (тўртинчи гуруҳ) ва 24 ойлик (бешинчи гуруҳ) бўлган жами 5 та шартли соғлом – интакт қуёнлар гуруҳи яратилди. 100 турли ёшдаги қуёнлар 10 кун давомида 1 грейдан нурлантирилди. Нур олган қуёнларда, нур индуцирлаган дислипидемияни коррекциялаш мақсадида 1,0 мл дозада 10 кун мобайнида перорал тарзда АСД препарати қўлланилди. Сўнг, даво муолажасини охирги кунидан 24 соат ўтганидан кейин, қуёнлардан қайта қон олинди ва қон зардобида умумий учацилглицеридлар, умумий холестерин миқдори, ЗПЛП ва ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори MINDRAY BA-88A (Хитой) анализаторида с CYPRESS Diagnostics (Белгия) фирмаси реагентларидан фойдаланган ҳолда ўтказилди. Олинган натижалардан [Как=(умумий холестерин (ммолъ/л) – ЗЮЛП (ммолъ/л))/ЗЮЛП (ммолъ/л)] формуласи ёрдамида атерогенлик коэффинциенти ҳисобланди. Олинган натижаларга статистик ишлов берилди.

## ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

1-жадвалда кўрсатилганидек, биринчи гуруҳ, нур олган 3 ойлик қуёнларнинг қон зардобида липид профилига хос барча кўрсаткичлар миқдори нурланиш таъсирида камайганлиги аниқланди. Жумладан, шу ёшдаги интакт қуёнларнинг натижаларига нисбатан, умумий холестерин – 1,16 (p<0,05); ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори – 1,49 (p<0,01) ва учацилглицеридлар миқдори – 1,24 (p<0,01) маротаба камайиши кузатилди. ЗПЛПлардаги холестерин миқдори камайишига мойиллик аниқланди. 6 ойлик нурланган қуёнлар гуруҳида умумий холестерин, ЗЮЛПлардаги холестерин ва учацилглицеридлар миқдори шу муддатдаги интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли камайди 1,16 (p<0,05); 1,76 (p<0,01) ва 1,15 (p<0,01) камайиши кузатилди. Бу гуруҳда ҳам ЗПЛПлардаги холестерин миқдори нур таъсирида кўп ўзгармади. 9 ойлик қуёнларда амалга оширилган сурункали нурланиш таъсирида юқорида келтирилган гуруҳларига ўхшаш бўлди. Нурланишдан сўнг қуёнларнинг қон зардобида умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори статистик ишонарли 1,19 (p<0,05) ва 1,76 (p<0,01) маротаба шу ёшдаги интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан камайди. Бу гуруҳда олдигни гуруҳларга ўхшаш ЗПЛПлардаги холестерин миқдори кўп ўзгармади. Олдинги гуруҳлардан фарқли бу гуруҳда учацилглицеридлар миқдори нурланган ҳайвонларда интакт гуруҳи кўрсаткичлардан фарқланмади.

*1-жадвал*

**Турли ёшдаги қуёнларда нур таъсирида липид кўрсаткичларини интакт қуёнлар кўрсатган натижасига нисбатан ўзгариши M±m**

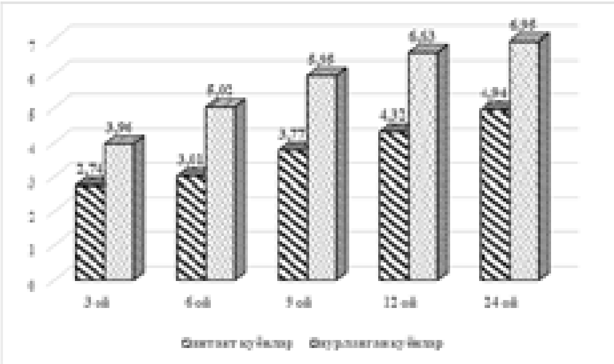
| Қуёнларнинг ёши бўйича гуруҳлари | Умумий холестерин (ммолъ/л) | ЗПЛПларда холестерин (ммолъ/л) | ЗЮЛПларда холестерин (ммолъ/л) | Учацилглицеридлар миқдори (ммолъ/л) |
|---|---|---|---|---|
| Интакт қуёнлар | | | | |
| 3 ойлик | 2,06 ± 0,023 | 1,25 ± 0,022 | 0,55 ± 0,009 | 0,572±0,010 |
| 6 ойлик | 2,29 ± 0,037 | 1,41 ± 0,039 | 0,58 ± 0,013 | 0,682 ± 0,009 |
| 9 ойлик | 2,37 ± 0,047 | 1,48 ± 0,020 | 0,51 ± 0,028 | 0,840 ± 0,011 |
| 12 ойлик | 2,42 ± 0,048 | 1,55 ± 0,030 | 0,47 ± 0,027 | 0,902 ± 0,020 |
| 24 ойлик | 2,36 ± 0,031 | 1,51 ± 0,022 | 0,40 ± 0,031 | 0,985 ± 0,009 |
| Нур олган қуёнлар | | | | |
| 3 ойлик | 1,79 ± 0,100а | 1,21 ± 0,088 | 0,37 ± 0,025а | 0,462 ± 0,060а |
| 6 ойлик | 1,97±0,060а | 1,36 ± 0,055 | 0,33 ± 0,018а | 0,594±0,023а |
| 9 ойлик | 2,00±0,019а | 1,36 ± 0,015 | 0,29±0,008а | 0,780±0,023а |
| 12 ойлик | 2,04±0,040а | 1,39±0,036а | 0,28±0,018а | 0,814±0,050а |
| 24 ойлик | 1,93±0,040а | 1,27±0,035а | 0,26±0,020а | 0,879±0,035а |

Кўрсатма: а – шу ёшдаги интакт ва нурланган гуруҳи кўрсаткичлари орасидаги фарқлар ишонарли, p <0,05.

1-жадвалдан кўриниб турилганидек, 12 ойлик қуёнларга 10 кун давомида нурлантириш умумий холестерин, зичлиги паст ва юқори липопротеидлардаги холестерин миқдори ва учацилглицеридлар миқдори статистик ишонарли 1,19 (p<0,05); 1,12 (p<0,05); 1,68 (p<0,01) ва 1,19 (p<0,05) маротаба пасайишига олиб келди. Ва нихоят, 24 ойлик қуёнларда нур таъсир этиш, шу ёшдаги шартли соғлом қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан қон зардобидаги умумий холестерин, зичлиги паст ва юқори липопротеидлардаги холестерин ва учацилглицеридлар миқдорини статистик ишонарли 1,22 (p<0,05); 1,19 (p<0,05); 1,54 (p<0,01) ва 1,12 (p<0,015) маротаба камайганлигини кузатишимиз мумкин.

Демак, турли ёшдаги қуёнларни 10 кун давомида 1 грейда нурлантириш ҳайвонларнинг қон зардобида липидлар миқдорини камайишига олиб келар экан. Энг кучли ўзгаришлар ЗЮЛПлардаги холестерин миқдорида тажрибанинг 9-12чи ойларида кузатилди. Қон зардобида учацилглицеридлар миқдорини камайиши кўпроқ ёш ҳайвонларга хос бўлди.

Шуниндек, биз олган натижаларимиздан фойдаланиб АК ҳисоблаб чиқдик ва натижаларни график кўринишига келтирдик (1–расмга қаралсин).



*1-расм.* Интакт ва нур олган турли ёшли қуёнларда атерогенлик коэффициентини ўзгариш динамикаси.

1-расмдан кўриниб турганидек, барча ёшда нур таъсирида АК сезиларли равишда ошди. Хусусан, 3 ойлик ёшдаги қуёнларда АК 2,74±0,06 дан 3,96±0,29 га ўзгарган бўлса (1,4 маротаба, p<0,05), 6 ойлик қуёнларда эса бу кўрсаткич 3,01±0,11 дан 5,02±0,26 гача кўтарилди (1,67 маротаба, p<0,01). 9 ойлик қуёнларда эса АК нур таъсиридан кейин статистик ишонарли тарзда 3,76±0,18 дан 5,95±0,16 гача ўзгарди (1,58 маротаба ортди, p<0,01). 12 ойли қуёнларда нур таъсирида АК 1,53 маротаба ошди (p<0,01) ва 4,32±0,21 дан 6,63±0,5 гача кўтарилди. Ва нихоят икки ёшли қуёнларда АК миқдори 4,93±0,17 дан 6,95±0,57 гача ўзгарди, яъни 1,41 маротаба ошди (p<0,05).

Демак, нурланган қуёнларда ёшга боғлиқ бўлмаган ҳолда АК ортиши кузатилиб, бу улар қон томирлар эндотелий қаватида атеросклеротик ўзгаришлар кетаётганидан далолат беради. Олинган натижаларни таҳлил қиларканмиз, радиация таъсирида индуцирлаган ЗПЛПлардаги холестерин ва умумий холестерин миқдорини пасайиши кўпгина тадқиқотлар томонидан эътироф этилган гапиришимиз мумкин [1, 17]. Радиация таъсирида индуцирлаган гиполипидемия (гипохолестеринемия) хамда ЗЮЛПларда холестерин миқдорини кескин камайиши, бизнинг фикримизча, радиация таъсирида индуцирлаган жигар дисфункцияси билан боғлиқ бўлиб, гепатоцитлар сурункали нурланиш таъсирида зарарланиши уларни холестерин синтези, ЗПЛП ва, айниқса ЗЮЛП, ҳамда уларнинг апо-оқсиллари синтезини сезиларли пасайишига сабаб бўлган бўлиши мумкин [9]. Хусусан, дастлабки даврларда радиация таъсирида, гепатоцитларда ДНКсини жарохатланиши, оксидатив стресс ва агрессив радикалларни кўплаб хосил бўлиши натижасида, хамда цитокинлар гиперподукцияси натижасида гепатоцитларда радиация индуцирлаган апоптоз келиб чиқади [6. 13, 18]. Бошқа томондан, сурункали нурланиш индуцирлаган жигар жарохатланиши натижасида, кўплаб гепатоцитларни нобуд бўлиши билан бирга, миофибробласт хужайраларини пролиферациясини инициаторлайди ва жигар фиброзига сабаб бўлади [6, 10]. Ўз навбатида ЗЮЛП миқдорини пасайиши, холестерин ва ЗПЛПларни периферик органлардан нормал утилизациясини бузилишига сабабчи бўлади ва тўпланиб қолган ЗПЛП эса скавенджер рецепторлари орқали мононуклеар фагоцитар хужайралар томонидан ютилишига ва уларни қон томир интимасида тўпланишига сабабчи бўлиши орқали атеросклекроз ривожланиш хавфини оширади [14]. Шу сабабли, радиация индуцирлаган жигар дисфункцияси натижасида, ЗЮЛП концентрациясини пасайиши рациация индуцирлаган атеросклероз ва юрак ишемик касалликлари ривожланиш хавфини оширувчи асосий сабаблардан бири бўлиши мумкин деб айта оламиз.

Сурункали нурланиш касаллиги чақирилган 3 ойлик қуёнларда АСД билан даволаш липид кўрсаткичларини нормаллашиб шу ёшдаги интакт гуруҳ кўрсатган натижаларга яқинлашганини кўришимиз мумкин (2чи жадвалга қаралсин). Хусусан, АСД даво ёрдамида қон зардобида умумий холестерин, зичлиги паст ва юқори липопротеидларда холестерин миқдори, ҳамда учацилглицеридлар миқдори даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,11 (p<0,05); 1,06 (p>0,05); 1,27 (p<0,05) ва 1,09 (p<0,05) маротаба ортишини кузатдик. Агар умумий холестерин ва ЗПЛПлардаги холестерин миқдори интакт қуёнлар гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашган ва улардан фарқланмаган бўлса, ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори улардан статистик ишонарли 1,18 (p<0,05) ва 1,14 (p<0,05) маротаба пастлигича сақланиб қолди. Шу каби ўзгаришлар 6 ойлик қуёнларда хам кузатилди: умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестерин миқдорини статистик ишонарли 1,16 (p<0,05) ва 1,48 (p<0,01) маротаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан оширган бўлса, ЗПЛПлардаги холестерин ва учацилглицеридлар миқдорига кўпам таъсир этмади. Умумий холестерин, ЗПЛПлардаги холестерин ва учацилглицеридлар миқдори меёрий кўрсаткичларга яқинлашган бўлса, ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори уларга нисбатан 1,18 (р<0,05) маротаба пастлигича сақланиб қолди. 9 ойлик нур олган қуёнларда ҳам умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори статистик ишонарли даваланмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,09 (р<0,05) ва 1,31 (р<0,01) маротаба оширди, қолган липид кўрсаткичларга эса кўпам таъсир этмади. Шуни айтиш жоизки, бу ёшдаги нурланган қуёнларни АСД даволашда ижобий натижалар кузатилган бўлсада, умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори статистик ишонарли интакт қуёнларнинг кўрсаткичларига нисбатан 1,09 (р<0,05) ва 1,34 (р<0,01) маротаба пастлигича сақланиб қолди.

*2-жадвал*

**Турли ёшдаги нурланган қуёнларни АСД билан даволашданинг қон зардобининг липид кўрсаткичларига таъсири, М±m**

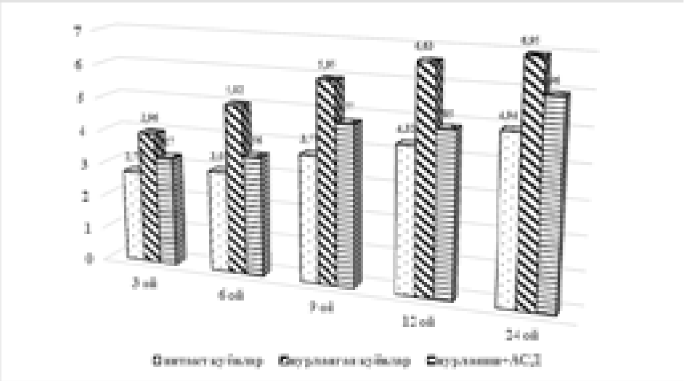
| Қуёнларнинг ёши бўйича гурухлари | Умумий холестерин (ммолъ/л) | ЗПЛПларда холестерин (ммолъ/л) | ЗЮЛПларда холестерин (ммолъ/л) | Учацилглицеридлар миқдори (ммолъ/л) |
|---|---|---|---|---|
| Интакт қуёнлар | | | | |
| 3 ойлик | 2,06±0,02 | 1,25±0,02 | 0,55±0,01 | 0,57±0,01 |
| 6 ойлик | 2,29±0,04 | 1,41±0,04 | 0,58±0,01 | 0,68±0,01 |
| 9 ойлик | 2,37±0,05 | 1,48±0,02 | 0,51±0,03 | 0,84±0,01 |
| 12 ойлик | 2,42±0,05 | 1,55±0,03 | 0,47±0,03 | 0,90±0,02 |
| 24 ойлик | 2,36±0,03 | 1,51±0,02 | 0,40±0,03 | 0,99±0,01 |
| Нур олган қуёнлар | | | | |
| 3 ойлик | 1,79±0,10а | 1,21±0,09 | 0,37±0,03а | 0,46±0,06а |
| 6 ойлик | 1,97±0,06а | 1,36±0,05 | 0,33±0,02а | 0,59±0,02а |
| 9 ойлик | 2,00±0,02а | 1,36±0,02 | 0,29±0,01а | 0,78±0,02а |
| 12 ойлик | 2,04±0,04а | 1,39±0,04а | 0,28±0,02а | 0,81±0,05а |
| 24 ойлик | 1,93±0,04а | 1,27±0,03а | 0,26±0,02а | 0,88±0,03а |
| АСД даво олган қуёнлар | | | | |
| 3 ойлик | 1,98±0,02б | 1,28±0,02б | 0,47±0,01а | 0,50±0,01б |
| 6 ойлик | 2,20±0,05а | 1,40±0,03б | 0,49±0,02а | 0,67±0,13б |
| 9 ойлик | 2,17±0,02а | 1,42±0,02а | 0,38±0,01а | 0,81±0,01б |
| 12 ойлик | 2,23±0,05а | 1,42±0,03б | 0,39±0,03а | 0,91±0,02б |
| 24 ойлик | 2,05±0,03а | 1,31±0,03б | 0,30±0,01б | 0,94±0,03б |

Кўрсатма: а – шу ёшдаги интакт ва нурланган гурухи кўрсаткичлари орасидаги фарқлар ишонарли, р <0,05; б – даволанган ва даволанмаган гуруҳлар кўрсаткичлари орасида фарқлар ишонарли.

Шуниндек, 12 ойлик нурланган қуёнларда АСД билан даво ўтказганимизда умумий холестерин, ЗЮЛПлардаги холестерин ва учацилглицеридлар миқдори даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли 1,09 (р<0,05); 1,39 (р<0,01) ва 1,12 (р<0,05) ортиши кузатилди. Бу гуруҳда қон зардобида липид кўрсаткичлари меёрлашуви аниқланди. Фақатгина ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори интакт қуёнлар кўрсаткичларидан 1,21 (р<0,05) маротаба пастлигича сақланиб қолди. Ва нихоят, 24 ойлик нурланган ҳайвонларни АСД билан даволаш қон зардобидаги липид кўрсаткичларига кўпам таъсир этмади. Фақатгина ЗЮЛПлардаги холестерин миқдори 1,15 (р<0,05) маротаба даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли ортишини кузатдик. Бу гуруҳнинг қон зардобида умумий холестерин, ЛПЛП ва ЗЮЛПлардаги холестерин интакт қуёнлар кўрсаткичларига нисбатан 1,15 (р<0,05); 1,15 (р<0,05) ва 1,33 (р<0,01) маротаба пастлигича сақланиб қолди.

Холестерин алмашинувидаги бундай ижобий силжишлар нурланган ҳайвонларда аниқланган АК кескин ошишини олдини олди (2-расмга қаралсин). АСДни таъсирида ЗЮЛПлардаги холестерин миқдорини ортиб бориши хисобига нурланган ҳайвонлардаги юқори АК статистик ишонарли пасайтирди. Жумладан, 3 ойлик қуёнларда АК АСД таъсирида 1,12 (р<0,05) маротаба пасайиб 3,27±0,1 ни ташкил қилди, аммо интакт қуёнлар кўрсаткичларидан 1,19 (р<0,05) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.

6 ойлик нурланган қуёнларнинг АК 5,02±0,26 ташкил этган бўлса, АСД билан даволашдан сўнг бу кўрсаткич 1,42 (р<0,01) маротаба пасайди ва 3,56±0,14 ташкил қилиб меёрий кўрсаткичлардан 1,3 (р<0,05) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. 9 ойлик қуёнларда АСД билан даволашдан сўнг АК 1,24 (р<0,05) маротаба пасайди ва 4,77±0,21 ташкил қилиб меёрий кўрсаткичлардан 1,26 (р<0,05) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Шу каби ўзгаришлар 12 ойлик нурланган қуёнларда ҳам кузатилди даводан сўнг 1,37 (р<0,01) маротаба камайиб 4,85±0,31, аммо меёрий кўрсаткичлардан 1,12 (р<0,05) маротаба юқорилигича сақланиб қолди. Ва нихоят 24 ойлик нурланган қуёнларга АСДни 10 кун киритилиши бу кўрсаткични 1,17 (р<0,05) маротаба пасайтириб 6,95±0,57 ташкил қилди. Интакт қуёнлар кўрсаткичларидан 1,21 (р<0,05) маротаба юқорилигича сақланиб қолди.



*2-расм.* Нурланган қуёнларни даволашда АСДнинг атерогенлик коэффициентига таъсири.

Олинган натижалар АСДни нурланган куёнлар қон зардоби липид спектрига ижобий таъсир этганини кўрсатди. Асосан АСД умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестеринга ижобий таъсир этиб уларнинг миқдорини меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди. Ижобий силжишлар 6-12 ойлик қуёнларда яққол кузатилди.

Юқорида келтирилганидек, АСД препаратини организмга тикловчи хамда чидамлиликни оширувчи таъсир этиши кўп тадқиқотлар ёдрамида исботланган. Шундан келиб чиқган холда, АСД препарати нур олган қуёнларда, айниқса жигар функциясини нормаллаштириш ва эндотелиал тизимни қайта тикланишини тезлаштириши орқали, антиатероген таъсир этиши орқали радиация индуцирлаган липид профилини дисбалансини коррекциялаши мумкин. Хусусан, концентрацион доимийлиги жигар функциясига боғлиқ бўлган умумий холестерин ва ЗЮЛПларда холестеринни ишончли равишда концентрациясини ошиши ($p<0,05$), АСД препаратни радиациядан сўнг, организмда содир бўлган тикланиш жараёниларини тезлаштиришига ишора этади. Бошқа томондан, баъзи олимларни фикрига кўра АСД препарати иммуномодуляторлик хусусияти хам мавжуд экан [5]. Балки, шу сабабли АСД биостимуляторини радиация индуцирланган иммун дисфункция, хусусан, цитокинлар гиперпродукцияси ва хужайралар апоптозини тезлашиши натижасида келиб чиққан липид профилини коррекцияловчи таъсири унинг иммунмодулятор таъсир эффекти билан боғлиқ бўлса керак.

Олинган натижаларга асосланиб биз қуидаги хулосалар қилдик:

1) Турли ёшдаги қуёнларни 10 кун давомида 1 грейда нурлантириш ҳайвонларнинг қон зардобида липидлар миқдорини камайишига олиб келди. Энг кучли ўзгаришлар ЗЮЛПлардаги холестерин миқдорида тажрибанинг 9-12чи ойларида кузатилди. Қон зардобида учацилглицеридлар миқдорини камайиши кўпроқ ёш ҳайвонларга хос бўлди. Бундай ўзгаришлар атерогенлик коэффициенти ортишига ва қон томирлар эндотелий қаватида атеросклеротик ўзгаришлар кечаётганидан далолат беради.

2) Нурланган қуёнларни АСД билан даволаш ҳайвонлар қон зардоби липид спектрига ижобий таъсир этди. Асосан АСД 6-12 ойлик қуёнларнинг қон зардобида умумий холестерин ва ЗЮЛПлардаги холестеринга ижобий таъсир этиб уларнинг миқдорини меёрий кўрсаткичларга яқинлаштирди, аторогенлик коэффициентини пасайтирди.

3) Бизнинг фикримизча, АСД нурланган ҳайвонлар организмида резистентлигини оширувчи, ҳамда регенератив-репаратив жараёнларга ижобий таъсири мавжудлигини кўрсатади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Баймурадов Р.Р. Морфофункциональное состояние семенников при остром и хроническом радиационного облучении (обзор литературы). Журнал: Биология и интегративная медицина (2021).
2. Кирюткин Г. и др., Возрождение препарата АСД. Животноводство России. – 2004. - № 10. - С. 46.
3. Сеин О.Б., Керимов К.Б. Комплексный препарат для коррекции метаболизма и неспецифической резистентности у животных. Журнал: Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии-2020. 1-7-б;
4. Фатхуллина А.Р., Пешкова О.И., Кольшова Е.К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза. // Биохимия.- 2016 Nov;81(11):1358-1370. doi: 10.1134/S0006297916110134. PMID: 27914461; PMCID: PMC5471837.
5. Швецц О.М., Арутюнова И.П., Евглевская Е.П. (2009) Коррекция метаболического и иммунного статуса животных препаратом «Янтарный биостимулятор». Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии 1-3-б
6. Abdullaeva M.A. Pathomorphological Changes that Develop in the Wall of the Aorta Under the Influence of Radiation// CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. Volume: 02 Issue: 04 | Jul-Aug 2021 ISSN: 2660-4159 CE Page 198-203 198-NTRAL ASIAN JOURN
7. Abdullaeva M.A., Kosimova D.S. Evalution of the quality of life of patients with cirrhosis after surgical prevention of bleeding from varicoseveins of the esophagus// International journal for innovative engineering and management research 2020, 9(11),

185-189 Hindustan

8. Abdullaeva M.A., Kadirova L.V., Turaev U.R. Changes of Indicators of Immune Status in Patients with Nonspecific AortoArteritis on the Base of Combined Therapy// The Pharmaceutical and Chemical Journal, 2020, 7(1): 35-38 35 Available online Research Article ISSN: 2349-7092 Coden(usa)
9. Abdullaeva M.A., Zhabborova O.I. Dynamics of indicators of the immune status and endothelial function in patients with nonspecific aorto-arteritis during combination therapy// TibbiyotdayangikunBukhoro 2(30/1) 2020
10. M.A. Abdullaeva. Damage to the endothelial layer of the vascular wall in nonspecific aortoarteritis// Tibbiyotdayangikun. Tashkent, 2016.- No. 3-4. - C.13-15 (14.00.00.№22)
11. Abdullaeva M.A., Muyidinova E.G., TairovSh.M. Influence of Equator and Tessiron therapy on clinical symptoms and functional state of vascular endothelium in patients with nonspecific aorto-arteritis. // Science of young scientific and practical journal Ryazan 2015-№3.- P. 40-44
12. Abdullaeva M.A. Comparative evaluation of the clinical effectiveness of the use of the equator and antiplatelet clopidogrel (tessiron) in patients with nonspecific aortoarteritis. //Actual problems of medicine Collection of scientific articles of the Republican scientific-practical conference and the 23rd final scientific session of the Gomel State Medical University. Gomel, November 13-14, 2014.–S. 3-5
13. Abdullaeva M.A., AbdulkhakimovSh.A. Functional state of the vascular endothelium in patients with nonspecific aortoarteritis. //Scientific Medical Bulletin of Ugra, Khanty-Mansiysk. 2014. -№ 1-2. - P.15-18.
14. M.A. Abdullaeva.,Cytokine profile in patients with nonspecific aortoarteritis during therapy // Problems of Biology and Medicine, 113, P.7-10
15. M.A. Abdullaeva., The state of the cardiovascular system in patients with nonspecific aortoarteritis.// Nazariyvakliniktibbiotjurnali. - Tashkent, 2016. - No. 3. - S.28-31.
16. M.A. Abdullaeva., Effector link of immunity in patients with nonspecific aortoarteritis. // Problems of science. - 2018. - No. 6 (30).-p.102-104.
17. M.A. Abdullaeva, S.F. Suleymanov. Cellular factors in the development of endothelial dysfunction in nonspecific aortoarteritis //Problems of biology and medicine, 11-13
18. Alati T, Van Cleeff M, Strom SC, Jirtle RL. Radiation sensitivity of adult human parenchymal hepatocytes. Radiat Res 1988; 115: 152–160.

------------------------------------------------------------

УДК:616.36.002.123

# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЯКОРЦЕВ СТЕЛЮЩИХСЯ (TRIBULUS TERRESTRIS L.) НА ФОНЕ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Ашурова Ф.К. [1], Ходжаназарова С.Ж. [2], Эргашева В.Ш. [3], Мирвалиева Н.Р. [2], Зиеева Г.П. [2]
[1]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
[2]Ташкентская медицинская академия МЗ РУз,
[3]Ташкентский государственный стоматологический институт

*ХУЛОСА*

***Тадқиқотнинг мақсади.*** *Ер бағирлаган темиртикан ўти қуруқ экстрактининг (ЕТЎҚЭ) гепатотроп фаоллигини тадқиқ қилиш.*

***Материал ва тадқиқот усуллари.*** *Бизнинг тадқиқот объектимиз ЕТЎҚЭ бўлди. Тажрибада оғирлиги 180-200 г бўлган ҳар иккала жинсдаги 24 та каламушлардан фойдаланилди. ЕТЎҚЭнинг 100 мг/кг ва 150 мг/кг дозаларида жигарнинг морфофункционал ҳолатига таъсирини ўрганилди.*

***Натижалар.*** *Олинган маълумотларга асосланиб шундай хулосага келиш мумкинки, ўрганилган ўсимликлардан олинган восита ўткир токсик гепатит шароитида жигардаги структур ўзгаришларни қайта тиклайди.*

***Калит сўзлар:*** *Ер бағирлаган темиртикан ўти қуруқ экстракти, Трибестан, жигар, ўткир токсик гепатит.*

*SUMMARY*

***The aim of the study*** *was to study the hepatotropic activity of the dry extract of Tribulus terrestris L.(TTDE).*

***Materials and methods.*** *Our object of research was DECA. In the experiment, 24 rats of both genders weighing 180-220 g were used. Experiments were carried out to study the effect of a dry extract of Tribulus terrestris (DECA) at a dose of 100 mg/kg and 150 mg/kg on the morphofunctional states of the liver.*

***Results.*** *Based on the data obtained, it can be concluded that the studied herbal preparations restore structural changes in the liver in acute toxic hepatitis.*

***Keywords:*** *dry extract of creeping anchors, tribestan, liver, acute toxic hepatitis.*

Проблема лечения гепатитов различной этиологии является чрезвычайно актуальной. Несмотря на большой арсенал гепатопротекторов, клиницистам не всегда удается добиться стабилизации течения гепатита, повышения регенераторной активности и предотвращения развития фиброза и цирроза печени. В связи с этим продолжаются поиски новых лекарственных агентов, в том числе и растительного происхождения, обладающих широким спектром фармакологической активности и экономической доступностью[1-3,5,6]. Объектом нашего внимания является исследование сухого экстракта якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris L.*). Ранее нами было показано, что этот агент обладает иммуностимулирующим, гемато и гепатопротекторным действием в экспериментальных условиях. Кроме того на модели острого токсического гепатита было показано, что введение животным СЭЯС способствует нормализации биохимических показателей крови. Поэтому для дальнейшего расширения фармакологического спектра действия данного агента проведены исследования его влияния на морфофункциональное состояние печени в эксперименте.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить гепатотропную активность сухого экстракта якорцев стелющихся (*Tribulus terrestris L.*) в сравнении с Трибестаном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проводили на 24 крысах обоего пола массой 180-220 г. Животные содержались на стандартном рационе вивария, имели свободный доступ к пище и воде.

Проводили эксперименты по изучению влияния сухого экстракта якорцев стелющихся (СЭЯС), разведенных в дозе 100 мг/кг и 150 мг/кг, на функциональное состояние печени. Животные были разделены на 4 группы: I - ОТГ; II – ОТГ+ СЭЯС 100 мг/кг; III-гепатит + СЭЯС 150 мг/кг; IV - гепатит + Трибестан 250 мг/кг. Изучаемый препарат СЭЯС и препарат сравнения Трибестан вводили гепатитным животным в течении 7 дней.

Модель ОТГ вызывали подкожным введением 50% масленого раствора четыреххлористого углерода в течение 4 дней в дозе 0,4 мл/100 гр массы тела (4). На 5 день начали вводить препараты. Ежедневно проводился осмотр животных, учитывалась поедаемость корма. За время опыта не было случаев падежа и заболеваний животных. Забой животных осуществляли после 7 дней путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 EEC.

Для морфологического исследования брали кусочки печени, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов, после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены гистологическим и гистохимическим методами: для общей морфологии гематоксилином и эозином.

Полученные данные подвергали статистической обработке с вычислением среднеарифметической (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (Р). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости Р<0,05. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании ОТГ, вызванного введением $CC1_4$, отмечается развитие в цитоплазме гепатоцитов жировой дистрофии. Жировая дистрофия гепатоцитов часто охватывает центральную и промежуточную зоны дольки печени. В отдельных случаях в ткани печени преобладает диффузная жировая дистрофия гепатоцитов с набуханием и вакуолизацией их цитоплазмы, нарушением трабекулярного расположения клеток. Ядра гепатоцитов в состоянии сморщивания и вакуолизации в виде «пустых ядер», иногда появляются очаги центролобулярного липогенного некроза. В данной зоне мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, лимфоидная инфильтрация портальных трактов.

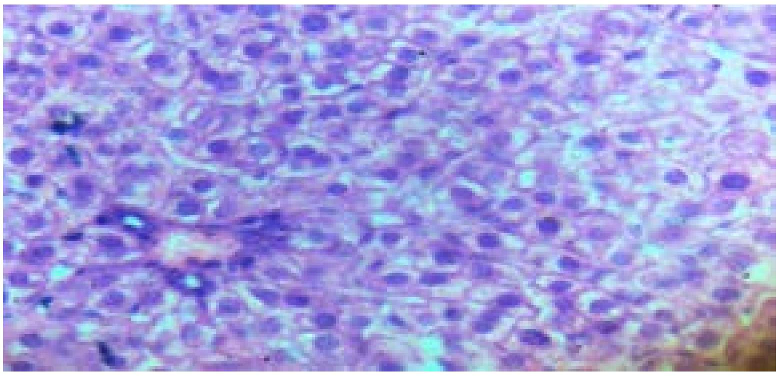


*Рис. 1.* ОТГ. Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, лимфоидная инфильтрация портальных трактов. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40.

Отмечается гипертрофия клеток Купфера с появлением в их цитоплазме коричневого пигмента как липидогенного, так и билирубиногенного происхождения. При этом в очаге поражения ткани печени вокруг дистрофических некротических измененных гепатоцитов скапливается большое количество макрофагов, и происходит гиперплазия клеток Купфера, их цитоплазма окрашивается в коричневый цвет за счет липофусцина (рис.1).

Результаты морфологического исследования печени при моделировании ОТГ и лечении СЭЯС в дозах 150 мг/кг показали, что в большинстве случаев в гепатоцитах выявляется сохранение дистрофических изменений смешанного характера (рис.2.). В третьей функциональной зоне долек печени отмечается развитие белково-вакуольной дистрофии и колликвационного некроза. В окружности некроза отмечается значительное расширение как просвета синусоидов, так и пространства Диссе с нарушением балочного расположения гепатоцитов. Во второй функциональной зоне долек печени со стороны синусоидов отмечается паралитическое расширение просвета, разрушение стенки с выраженным отеком перисинусоидального пространства, в некоторых из них выявляются единичные нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. В данной зоне гепатоциты, с одной стороны, сдавлены отечными синусоидами, с другой - подвергнуты вакуольной и очаговой жировой дистрофии. Ядра этих гепатоцитов в состоянии кариолизиса и кариопикноза.

В данной зоне гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения, ядерные структуры в них имеют равномерное строение и расположение, цитоплазма окрашена эозином равномерно, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных элементов гепатоцитов под действием СЭЯС в дозе 150 мг/кг. В пространстве Диссе определяются единичные коричневые клетки - макрофаги, содержащие в цитоплазме пигменты как липидогенного, так и билирубинового происхождения.

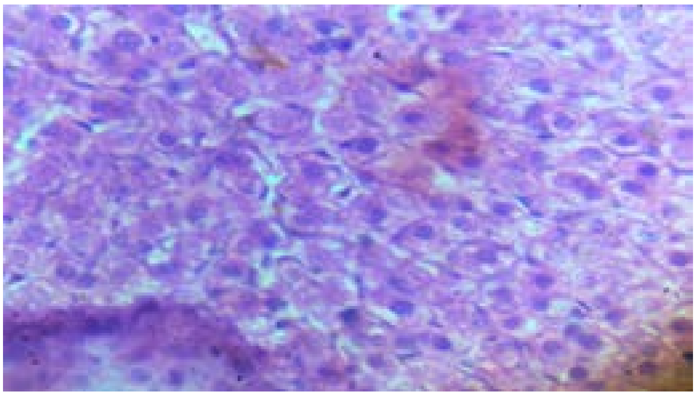


*Рис. 2.* ОТГ+ СЭЯС в дозах 150мг/кг. В гепатоцитах выявляется сохранение дистрофических изменений смешанного характера. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40.

Морфологическое исследование печени при моделировании ОТГ и лечении СЭЯС в дозах 100 мг/кг показало, что во второй функциональной зоне гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения, ядерные структуры в них имеют равномерное строение и расположение, цитоплазма окрашена эозином равномерно, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных элементов гепатоцитов под действием СЭЯС. В пространстве Диссе определяются единичные коричневые клетки - макрофаги, содержащие в цитоплазме пигменты как липидогенного, так и билирубинового происхождения (рис.3).

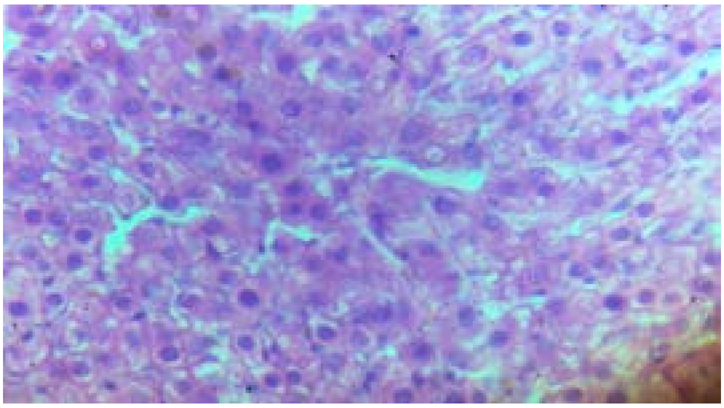


*Рис. 3.* ОТГ+ СЭЯС в дозах 100мг/кг. Гепатоциты почти полностью восстановлены. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40.

Морфологическое исследование печени при лечении ОТГ Трабестаном показало, что патоморфологические изменения, развившиеся как в паренхиме, так и в строме печени, характерные для острого отравления $CCl_4$ и для острого гепатита, становятся минимальными.

В третьей функциональной зоне долек печени отмечается значительное уменьшение объема жировой дистрофии. В отдельных дольках печени отмечается некоторое расширение как просвета синусоидов, так и пространства Диссе с нарушением балочного расположения гепатоцитов (рис.4.).

В гепатоцитах в незначительной степени выявляется развитие гиалиново-капельной дистрофии, накопление пигмента липофусцина и атрофия ядерных структур в виде кариопикноза. Жировая дистрофия отмечается лишь в единичных гепатоцитах, расположенных вблизи портальных трактов.

Во второй функциональной зоне долек печени со стороны синусоидов отмечается сохранение расширения просвета, с незначительным отеком перисинусоидального пространства, в некоторых из них выявляются единичные лимфоидные клетки и макрофаги.

В данной зоне гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения, ядерные структуры в них имеют равномерное строение и расположение, цитоплазма окрашена эозином равномерно, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных элементов гепатоцитов печени под действием Трибестана.

Таким образом, наши исследования показали, что изученные растительные препараты восстанавливают структурные изменения в печени при остром токсическом гепатите.

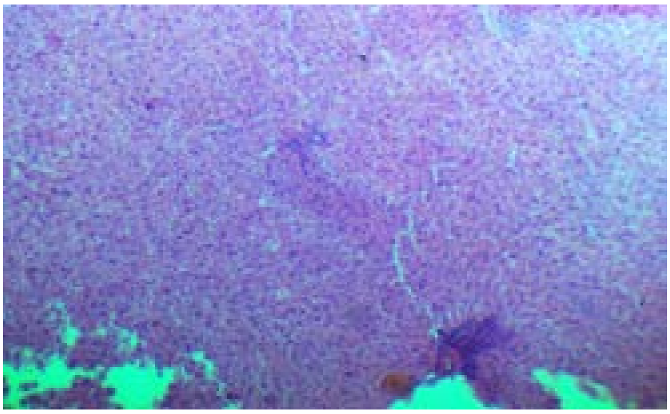


*Рис. 4.* ОТГ+ Трибестан. Гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.20.

ВЫВОДЫ:

1. Изученные растительные препараты восстанавливают структурные изменения в печени при остром токсическом гепатите у крыс, вызванном $CC1_4$.

2. Наибольший эффект на морфофункциональное состояние печени крыс при остром токсическом гепатите оказывает препарат СЭЯС в дозе 100 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашурова Ф.К., Юлдашев Х.А., Тагайалиева Н.А., Азизова З.Ш., Ходжаназарова С.Ж., Махмудов Л.У., Эргашева В.Ш., Авездурдиева Т.А. Исследование биохимической активности полученных комплексов на модели острого токсического гепатита// Журнал теоритической и клинической медицины. – 2022. - №3. – С. 11-14.
2. Батырбеков А.А., Атажанова Н.М., Ашурова Ф.К. и др. Влияние Глицирофита на морфологию органов иммунитета при остром токсическом гепатите // Теоретической и клинической медицины. -2013. -№4. –С.29-32.
3. Гладких Л.В., Максимов В.А., Пархоменко Н.А. Восстановительная фармакотерапия печени и желудочно-кишечного тракта лекарственными препаратами «Гепосан» и «Энтеросан» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. -2005. -№1-2. –С.30-31.
4. Набиев А.Н., Туляганов Р.Т., Вахобов А.А. – Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной и гепатопротекторной активностью, Ташкент, 2007,. – С.27.
5. Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Семенов Д.Е., Бессергенева Е.П., Сорокина И.В., Баев Д.С., Глухов Б.М. Биохимические показатели крови и количество гепатоцидов в печени крыс с токсическим гепатитом при действии аланинамида бетулоновой кислоты // Фундаментальные исследования. Новосибирск – 2012. – № 5-1. – С. 120-123;
6. Юнусходжаева А.Н., Шоисломов Б.Ш., Алиходжаева М.И. – Осложнения лекарственной терапии // Фармацевтический журнал.- Ташкент.- 2014.-№3. -С.365.

-----------------------------------------------------------

**УДК 615.322:616.002**

# *ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЯЗВЕННОГО ДЕЙСТВИЯ СУММЫ ПОЛИСАХАРИДОВ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ FERULA KUHISTANICA*

Саидходжаева Д.М, Шахмурова Г.А., Сыров В.Н.
Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова АНРУз

*XULOSA*

***Tadqiqot maqsadi**. Ferula kuhistanica-dan ajratilgan polisaxaridlardan iborat umumiy ekstraktiv preparatining yaralarga qarshi faollikni mavjudligi va kuchini o'rganish va uni plantaglucidning shu kabi ta'siri bilan tajriba sharoitida solishtirish.*

***Materiallar va tadqiqot usullari**. Ishda og'irligi 180-200 g bo'lgan erkak kalamushlardan foydalanilgan. Ularda aspirin (150 mg/kg dozada og'iz orqali 4 soat oralig'ida ikki marta), absolyut etanol (og'iz ichiga 200 g massaga 1,0 hajmda), stresslash (orqa tarafiga 16 soat davomida cho'zilgan holatda yotq'izish), butadion (sovutilgan atsetonda 15% eritmaning 100 g vaznga 0,2 ml-dan qorin bo'shlig'iga), reserpen (intraperitoneal 2 mg/kg dozada 3 kun davomida) qo'llash orqali oshqozonning eksperimental yallig'lanishi qo'zg'atilgan. F. kuhistanica-dan polisaxaridlarning umumiy ekstraktiv preparati 250 mg/kg dozada, mos referens preparati bo'lmish plantaglucid 500 mg/kg dozada profilaktik yoki terapevtik rejimda yuborilgan.*

***Natijalar va muhokamalar**. Profilaktik sharoitda (7 kun ichida) o'rganilgan polisaxaridlar miqdori, "atsetilsalitsil" sharoitida oshqozon shilliq qavatida hosil bo'lgan buzilishlarning umumiy soni; "etanol"; stress ta'siridan kelib chiqqan va "Butadion" yarasi 75,5; 41,9; 60,7 va 62,5%-ga nazoratga nisbatan past edi. Uzoq muddatli kurs bilan tavsiflangan surunkali reserpin yarasini davolash rejimi sharoitida polisaxaridlar miqdorini kiritish bilan shilliq qavat nuqsonlarini davolashning sezilarli tezlashishi ham aniqlandi. Uning hafta davomida yuborilgandan so'ng, nazorat bilan solishtirganda shikastlanishlarning umumiy soni 55,1% ga kamaydi. F. kuhistanica-dan polisaxaridlar yig'indisining yaraga qarshi ta'siri plantaglucid ta'siridan ko'ra ko'proq darajada ifodalangan.*

***Xulosa**. Ferula kuhistanica-dan ajratilgan polisaxaridlarning to'liq ekstraktiv preparati, plantaglucid ta'siriga o'xshash ammo ta'siri kuchliroq, oldingi qo'llash paytida turli xil ulserogenlar ta'sirida oshqozon shilliq qavatining buzilishini oldini oladi va avval hosil bo'lgan buzilishlarning tezroq pasayishiga olib keladi. Surunkali yarali jarayon sharoitida terapevtik qo'llashga tavsiya etiladi.*

***Kalit so'zlar**. Ferula kuhistanica-dan polisaxaridlar yig'indisi, plantaglucid, yaraga qarshi faollik.*

*SUMMARY*

***The aim of the study**. To study the presence and severity of antiulcer activity in the total extractive preparation of polysaccharides isolated from Ferula kuhistanica and compare it with the corresponding effect of plantaglucid.*

***Material and research methods**. Male rats weighing 180–200 g were used in the work. Experimental lesions of the stomach were induced them by the administration of aspirin (orally at a dose of 150 mg/kg twice with an interval of 4 hours), absolute ethanol (in a volume of 1.0 per 200 g of mass), stress (stretching in the position on the back for 16 hours), butadione (intraperitoneally 0.2 ml per 100 g of a 15% solution in chilled acetone), reserpene (intraperitoneally at a dose of 2 mg/kg for 3 days). The total extractive preparation of polysaccharides from F. kuhistanica was administered at a dose of 250 mg/kg, the reference preparation plantaglucid at a dose of 500 mg/kg, either in a prophylactic or therapeutic regimen.*

***Results and discussions**. Under conditions of prophylactic (within 7 days) introduction of the studied amount of polysaccharides, the total number of destructions formed on the gastric mucosa under conditions of "acetylsalicylic"; "ethanol"; "Butadion" ulcer and ulcer caused by stress exposure were 75.5; 41.9; 60.7 and 62.5% lower than in the control. Under the conditions of the treatment regimen for chronic, reserpine ulcer, characterized by a long course, with the introduction of the amount of polysaccharides, a significant acceleration of the healing of mucosal defects was also revealed. After its weekly administration, the total number of destructions decreased by 55.1% compared with the control. The antiulcer effect of the sum of polysaccharides from F. kuhistanica was more pronounced than that of plantaglucid.*

***Conclusion**. The total extractive preparation of polysaccharides isolated from Ferula kuhistanica, similarly to plantaglucid, but to a more pronounced extent, prevents the formation of destructions of the gastric mucosa caused by various ulcerogens during the previous administration and a more rapid decrease in the already formed destructions during therapeutic administration in conditions of chronic ulcerative process.*

***Keywords**. Sum of polysaccharides from Ferula kuhistanica, plantaglucid, antiulcer activity.*

При лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, помимо специфических противоязвенных средств, определённого успеха удавалось добиваться, используя плантаглюцид –

полисахаридный препарат из листьев подорожника большого (Plantago major) [5,6]. Учитывая широкое распространение полисахаридов в растительном мире [1,2,4,7], поиск среди них новых эффективных средств, обладающих антиульцерогенным действием, представляется перспективным направлением в создании лекарственных препаратов для использования в гастроэнтерологической практике.

В настоящей работе приводятся результаты, полученные при определении противязвенной активности сумарного экстрактивного препарата полисахаридов из Ferula kuhistanica. Все эксперименты были проведены в сравнении с препаратом плантаглюцидом.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение наличия и степени выраженности противоязвенного действия у суммарного экстрактивного препарата полисахаридов, выделенного из F. Kuhistanica, и сравнение его с соответствующим эффектом плантаглюцида.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ_

Опыты выполнены на крысах-самцах массой 180-200 гр. Все работы с ними проводились в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). Противоязвенную активность суммы полисахаридов, выделенных из Ferula kuhistanica [3], изучали на моделях “ацетилсалициловой” язвы слизистой оболочки желудка, воспроизведенной двухкратным внутрижелудочным введением аспирина в дозе 150 мг/кг с интервалом в 4 часа (Зуева Е.П. и др. 1997); “этаноловой” язвы желудка, вызванной введением животным абсолютного этанола в объеме 1,0 мл на 200 г массы тела (Derelanco M., Long J., 1981); стресс-язвы, вызванной иммобилизацией животных в положении на спине в течение 16 часов (Дардымов Н.В., 1976), а также язвы желудка, вызванной бутадионом – инъецировали внутримышечно по 0,2 мл на 100 гр 15% -ного раствора бутадиона в охлаждённом ацетоне (Барнаулов О.Д. и др., 1981) и язвы желудка, воспроизводимой внутрибрюшинным введением резерпина в дозе 2 мг/кг в течение 3-х дней (Буданцева С.И., 1973).

При воспроизведении “ацетилсалициловой” и “этаноловой» язв желудка крыс за 24 часа до воздействия ульцерогенов лишали пищи и воды. При воспроизведении “бутадионовой” и “резерпиновой” язв желудка крыс за двое суток до воздействия ульцерогена лишали пищи, оставляя свободным доступ к воде. Деструктивные поражения желудка (за исключением “резерпиновой” язвы) подсчитывали через сутки после начала ульцерогенного воздействия (животных забивали мгновенной декапитацией под лёгким эфирным наркозом). При моделировании “резерпиновой” язвы подсчет деструктивных образований желудка производили на 10-й день после начала его введения. В последних двух случаях помимо подсчета общего количества деструкций слизистой желудка рассчитывали индекс Паулса (ИП) по формуле ИП = А × В /100, где А – среднее количество язв на одно животное, В – количество животных с язвами в группе (%). О выраженности противоязвенной активности судили по соотношению ИП контрольной и опытной групп. Исследуемую сумму полисахаридов, как правило, вводили орально в течение предшествующих 7 дней, последний раз за 3 часа перед началом ульцерогенного воздействия (при «резерпиновой» язве её вводили после окончания инъекций резерпина в течение последующих 7 дней) из расчёта 250 мг/кг. Референс-препарат плантаглюцид вводили во всех случаях аналогичным образом в дозе 500 мг/кг. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённых экспериментов было установлено, что сумма полисахаридов из F.kuhistanica на модели повреждения желудка ацетилсалициловой кислотой, приводящей к потере защитных свойств слизистой и возникновению многочисленных деструктивных образований, проявляет достоверное гастропротекторное действие. Число деструкций по отношению к контролю уменьшилось на 75,5 %.

Гастропротекторное действие плантаглюцида составило 64.9%. Аналогичная картина наблюдалась и в группе животных, которым вводили этанол. Так ,если у контрольных животных в этом случае наблюдалось большое количество точечных и полосовидных деструкций, а также мелких геморрагических эрозий, то у животных, которым предварительно вводили исследуемую сумму полисахаридов и референс-препарат, введение этанола сопровождалось только развитием деструкций эрозивного характера, причем их общее количество было значительно меньше (на 41.9 и 16.2% соответственно). Достаточно эффективным оказалось гастропротекторное действие сравниваемых субстанций и при развитии «стресс-язвы» (62.5 и 25.0%). Причем, как видно из таблицы 1, гастропротекторное действие суммы полисахаридов в отличие от плантаглюцида и в условиях «этаноловой» язвы, и «стресс-язвы» носило выраженный достоверный характер.

В таблице 2 приведены результаты, полученные при изучении в сравнительном аспекте противоязвенной активности суммы полисахаридов из F.kuhistanica и плантаглюцида на модели деструкции секреторной части желудка, вызванной бутадионом. Как видно из представленных данных, среднее количество всех разновидностей деструкций на одно животное в обоих случаях было заметно меньше, чем в контроле, ниже было и количество животных с поражениями желудка. Однако, соответствующее действие исследуемой суммы полисахаридов, как и в предыдущих экспериментах, носило более выраженный характер, на что указывала и рассчитанная на основе индекса Паулса непосредственно их противоязвенная активность.

Помимо вышеописанных результатов, свидетельствующих о более гастропротективной активности исследуемый суммы полисахаридов по отношению к острым повреждениям слизистой оболочки желудка как при использовании различных ульцерогенов, так и стрессорного воздействия, под её влиянием наблюдалось и значительное ускорение заживления дефектов слизистой при хронических язвах желудка. Это, в частности, показано на примере использования в качестве ульцерогена резерпина, вводимого, как указывалось, в дозе 2 мг/кг (внутрибрюшинно) в течение 3-х суток, вызывающего эрозивно- язвенные поражения желудка, которые самостоятельно восстанавливаются в течение довольно длительного времени (Буданцева С.И., 1973). В таблице 3 представлены данные, полученные через 7 дней после окончания введения полисахаридов из F.kuhistanica, начавшегося через 3-ое суток после прекращения введения резерпина. Общее количество деструкций слизистой после введения суммы полихараридов в этот срок наблюдения было меньше, чем в контроле на 55.1%, причем наблюдалось не только снижение числа точечных и отчетливых деструкций, но и даже тяжелых полосовидных поражений. Сходный эффект наблюдался и при введении плантаглюцида. И хотя противоязвенное действие суммы полисахаридов из F.kuhistanica в целом было выражено в большей степени, чем при введении плантаглюцида, достоверных различий в эффекте между ними в данной серии опытов не обнаружено.

Таким образом, проделанная работа позволяет считать суммарный экстрактивный препарат полисахаридов из Ferula kuhistanica достаточно эффективным противоязвенным средством.

## ВЫВОД

Полисахаридный препарат, выделенный из Ferula kuhistanica, во многом предупреждает образование деструкций стенки желудка, вызванных совершенно различными по механизму развития ульцерогенеза факторами, при предшествующем введении и способствует более быстрому уменьшению уже образовавшихся деструкций при введении после ульцерогенного воздействия. По своей противоязвенной активности исследуемая сумма полисахаридов превосходит в большинстве случаев соответствующее действие известного в этом плане полисахаридсодержащего препарата платаглюцид.

*Таблица 1*

**Влияние суммы полисахаридов из Ferula kuhistanica и плантаглюцида на образование экспериментальных деструкций слизистой желудки у крыс (M+m, n=6)**

| Условия эксперимента | Число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных | | |
|---|---|---|---|
| | Ацетилсалициловой кислотой | Этанолом | Стрессорным воздействием |
| Контроль | 26.5+2.4 | 11.7+0.9 | 4.8+0.5 |
| Полисахариды из Ferula kuhistanica | 6.5+0.81,2 | 6.8+0.91,2 | 1.8+0.51,2 |
| Плантаглюцид | 9.3+0.61 | 9.8+0.4 | 3.5+0.31 |

Примечание. Здесь и в таблицах 2,3 $^1$- достоверно к контролю, 2 –достоверно между группами животных, получавших полисахариды из *F.kuhistanica* и плантаглюцид.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васфилова Е.С. Фруктозсодержащие углеводы растений: биологическая активность и использование в медицине // Раст.ресурсы. -2021.- Т.57, №3. – С.195-210.
2. Енгалычева Е.Е. Фармакологическая оценка полисахаридного комплекса цветов пижмы обыкновенной: Дисс. … канд.биол.наук. – Рязань, 2016. – 142 с.
3. Ёркулов З.Э., Маликова М.Х., Рахманбердыева Р.К. Углеводы надземной части растений Ferula kuhistanica и F.tenuisecta // Химия природ.соедин. – 2011. - №2. – С.169-174.
4. Криштанова Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств. - Вестник ВГУ, Серия: Химия, Биология, Фармация. – 2005. - №1. – С.212-221.
5. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. -СПб, 2004. – 765 с.
6. Машковский М.Д. Лекарсвенные средства. – Москва: РИА «Новая волна», 2008. – С.337.
7. Оводов Ю.С., Головченко В.В., Гюнтер Е.А., Попов С.В., Пектиновые вещества растений Европейского Севера России. – Екатеринбург: УрО РАН, 2009. – 112 с.

*Таблица 2*

**Влияние суммы полисахаридов из Ferula kuhistanica и плантаглюцида на образование экспериментальных деструкций слизистой желудки у крыс, вызванных бутадионом (M+m)**

| Условия эксперимента | Количество животных в группе | Количество животных с деструкциями, % | Градация деструкций по размерам | | | | Всего | Индекс Паулса | Противоязвенная активность по сравнению с контролем |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Мелкие (d<1.5 мм) | Средние (d=1.5-2.5 мм) | Крупные (d=2.5-5 мм) | Полосо-видные | | | |
| Контроль | 10 | 90 | 19.5±2.8 | 7.0±0.9 | 5.7±0.7 | 4.9±0.7 | 37.1±4.5 | 33.4 | - |
| Полисахариды из *Ferula kuhistanica* | 10 | 70 | 8.6±1.9$^{1}$ | 2.8±0.6$^{1}$ | 1.8±0.4$^{1,2}$ | 1.4±0.3$^{1,2}$ | 14.6±3.2$^{1}$ | 10.2 | 3.27 |
| Плантаглюцид | 10 | 80 | 11.0±1.8$^{1}$ | 4.6±0.8 | 4.8±0.8 | 3.6±.6 | 24.6±4.1 | 19.7 | 1.69 |

*Таблица 3*

**Влияние суммы полисахаридов из Ferula kuhistanica и плантаглюцида на образование экспериментальных деструкций слизистой желудки у крыс, вызванных резерпином (M+m)**

| Условия эксперимента | Количество животных в группе | Количество животных с деструкциями, % | Характер деструкций | | | Всего | Индекс Паулса | Противоязвенная активность по сравнению с контролем |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Точечные | Отчетливые | Полосо-видные | | | |
| Контроль | 10 | 10 | 10.2±0.6 | 2.7±0.2 | 1.8±0.2 | 14.7±0.6 | 14.7 | - |
| Полисахариды из *Ferula kuhistanica* | 10 | 70 | 4.5±1.0$^{1}$ | 1.3±0.4$^{1}$ | 0.8±0.3$^{1}$ | 6.6±1.6$^{1}$ | 4.6 | 3.19 |
| Плантаглюцид | 10 | 80 | 6.0±1.1$^{1}$ | 2.2±0.6 | 1.3±0.3 | 9.5±1.8$^{1}$ | 7.6 | 1.93 |

**УДК 615.322:616.13-004.6**

# *ВЛИЯНИЕ АПИГЕНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У КРОЛИКОВ*

Сыров В.Н.
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

*XULOSA*

*O'simliklardan ajratilgan ko'plab moddalar tanadagi buzilgan lipid metabolizmiga optimallashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi. Ular orasida flavonoidlar katta qiziqish uyg'otadi.*

***Ishning maqsadi.*** *Scutellaria intermedia dan ajratilgan apigenin (4',5,7 trihidroksiflavon)ning quyonlarda eksperimental ateroskleroz jarayoniga ta'sirini o'rganish.*

***Materiallar va uslublar.*** *Quyonlarda ateroskleroz 0,3 g/kg dozada paxta yog'ida xolesterinni 3 oy davomida og'iz orqali yuborish natijasida paydo bo'ldi. Ikkinchi oydan boshlab eksperimental guruh hayvonlariga xolesterin bilan birga apigenin (og'iz orqali 50 mg/kg) berildi. Tajriba yakunida quyonlarning qon zardobida umumiy xolesterin, a-xolesterin, triglitseridlar va pre-β- va β-lipoproteinlarning umumiy ulushi aniqlandi. Shuningdek, hayvonlarning aorta va jigarida lipidlar almashinuvi holati tahlil qilindi, bundan tashqari, aortaning yuqori molekulyar kompleks albumin-Evans ko'k uchun o'tkazuvchanligi, har oyda quyonlarga xolesterin yuborilishi va antioksidantning holati ortdi, tana tizimi aniqlandi.*

***Natijalar va muhokama.*** *Apigenin aterosklerozli quyonlarning qon zardobida xolesterin, triglitseridlar, pre-β- va β- lipoproteinlarning umumiy fraktsiyalarining ko'payishini sezilarli darajada oldini oldi, a-xolesterinning umumiy xolesteringa nisbatini oshirdi, hisoblangan aterogenlik koeffitsientini pasaytirdi, va pre-β- va β- lipoproteinlar fraktsiyalarining a-xolesteringa nisbati, aortaning aterosklerotik lezyonlari maydonini, undagi xolesterin va triglitseridlar miqdorini kamaytiradi. O'rganilgan flavonoid aortaning albumin-Evans ko'k kompleksi uchun o'tkazuvchanligini pasaytirdi, oylik xolesterin yukini oshirdi, jigarda xolesterin va triglitseridlar miqdorini sezilarli darajada kamaytirdi, undagi lipid peroksidlanish jarayonlarini inhibe qildi, bu keskin ko'paydi. Aterosklerozning rivojlanishi, organizmning antioksidant himoyasi fermentlarining faolligini oshirdi: katalaza va superoksid dismutaza, glutation tizimining buzilgan funktsiyasini barqarorlashtirdi.*

***Xulosa.*** *Aterosklerozli quyonlarda o'tkazilgan tajribalarda Scutellaria intermedia dan ajratilgan o'rganilgan flavonoid apigenin (4',5,7 trihidroksiflavon) aniq gipoxolesterolemik, gipotriglitserid va antiateromatoz ta'sirga ega bo'lib, aorta o'tkazuvchanligini normallashtirishga yordam beradi, hayvonlarda xolesterin miqdorini oshiradi, va antioksidant ta'sir ko'rsatadi.*

***Kalit so'zlar.*** *Apigenin (4',5,7 trihidroksiflavon), eksperimental ateroskleroz, lipid almashinuvi, aorta o'tkazuvchanligi, antioksidant ta'sir.*

*SUMMARY*

*Many substances isolated from plants have an optimizing effect on impaired lipid metabolism in the body. Among them, flavonoids are of considerable interest.*

***The aim of this work.*** *To study the effect of apigenin (4',5,7 trihydrooxyflavone) isolated from Scutellaria intermedia on the course of experimental atherosclerosis in rabbits.*

***Materials and methods.*** *Atherosclerosis in rabbits was induced by a 3-month oral administration of cholesterol in cottonseed oil at a dose of 0.3 g/kg. Starting from the second month, the animals of the experimental group received apigenin along with cholesterol (orally, 50 mg/kg). At the end of the experiment, the content of total cholesterol, α-cholesterol, triglycerides and the total fraction of pre-β- and β-lipoproteins were determined in the blood serum of rabbits. The state of lipid metabolism in the aorta and liver of animals was also analyzed, in addition, the permeability of the aorta for the high-molecular complex albumin-Evans blue, increased by monthly administration of cholesterol to rabbits, and the state of the antioxidant system of the body were determined.*

***Results and discussion.*** *Apigenin significantly prevented an increase in the content of cholesterol, triglycerides, total fractions of pre-β- and β- lipoproteins in the blood serum of rabbits with atherosclerosis, increased the ratio of α-cholesterol to total cholesterol, reduced the calculated coefficient of atrogenicity and the ratio of fractions of pre-β- and β- lipoproteins to α-cholesterol, reduced the area of atherosclerotic lesions of the aorta, the content of cholesterol and triglycerides in it. The studied flavonoid reduced the permeability of the aorta for the albumin-Evans blue complex, increased by the monthly cholesterol load, significantly reduced the content of cholesterol and triglycerides in the liver, inhibited the course of lipid peroxidation processes in it, which sharply increased with the development of atherosclerosis, increased the activity of enzymes of the antioxidant defense of the body: catalase and superoxide dismutase, stabilized the impaired function of the glutathione system.*

***Conclusion.*** *The studied flavonoid apigenin (4',5,7 trihydrooxyflavone), isolated from Scutellaria intermedia in experiments on atherosclerotic rabbits, has a pronounced hypocholesterolemic, hypotriglyceridemic and antiatheromatous effect, contributes to the normalization of aortic permeability, increased by the administration of cholesterol to animals, and exhibits an antioxidant effect.*

***Keywords:*** *Apigenin (4',5,7 trihydrooxyflavone), experimental atherosclerosis, lipid metabolism, aortic per*

*meability, antioxidant effect.*

В настоящее время установлено, что многие вещества, содержащиеся в растениях, могут оказывать нормализующее влияние на нарушенный липидный обмен в организме [5]. Среди них значительный интерес в этом плане представляют флавоноиды, так как они наряду с гиполипидемическим действием обладают ангиопротекторным, антиоксидантным и другими эффектами, позволяющими облегчить течение не только различных гиперлипидемических состояний, но и атеросклероза, воздействуя на самые разнообразные факторы, лежащие в основе патогенеза его развития[1,3,6]. В данной работе рассмотрена возможность оптимизации липидного метаболизма в опытах на кроликах с атеросклерозом, при использовании одного из соединений флавоноидной структуры, относящегося к флавонам - апигенина (4',5,7 -тригидрооксифлавон). Кроме того в этих условиях проанализирована его способность препятствовать повышению проницаемости аорты и блокировать процессы перекисного окисления липидов. Апигенин довольно широко распространён в растительном мире, в значительных количествах обнаружен в петрушке, сельдерее, ромашке [4]. Используемый в экспериментах Апигенин был выделен из надземной части шлемника среднего (Scutellaria intermedia Popov), собранного в период цветения на предгорной территории Папского района Республики Узбекистан [2].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние апигенина на течение экспериментального атеросклероза у кроликов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на кроликах - самцах породы серая шиншила массой 3,0 – 3,5 кг в соответствии с требованиями директивы 2010/63/EU Европейского союза от 22 сентября 2010 г по охране животных, используемых в научных целях. Атеросклероз у них вызывали 3-х месячным пероральным введением (при помощи специального зонда) холестерина в виде масляной взвеси в хлопковом масле в дозе 0,3 г/кг. Через месяц кроликов примерно с одинаковым содержанием холестерина в сыворотке крови (кровь брали из краевой вены уха) делили на две группы.

Первой группе продолжали вводить холестерин, второй-наряду с холестерином также перорально, ежедневно вводили апигенин в виде водной эмульсии с аравийско камедью (эмульгатор) в дозе 50 мг/кг. Отдельно имелась группа интактных кроликов, получавших в адекватном количестве водную эмульсию аравийской камеди. По истечению 3-х месяцев животных забивали мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом. Помимо оценки влияния апигенина на липидный спектр сыворотки крови, изучали его действие на состояние липидного метаболизма в аорте и печени животных. Содержание общего холестерина определяли по L.L.Abell et al. (1952), α-холестерина по В.Н. Титову и др. (1972), триглицеридов по B.P.Neri, C.S. Frings (1973), суммарную фракцию пре -β- и β-липопротеидов-методом Бурштейна и Самойле в модификации М.Ледвиной (1960), свободных жирных кислот по М.Ю. Прохорову и др. (1977), фосфолипидов по A. Svanborg et al. (1961). Также оценивали степень макроскопических атеросклеротических поражений аорты в зависимости от их распространения. О состоянии проницаемости аорты у кроликов в условиях развивающегося атеросклероза (получали в течение 30 дней либо только холестерин -0 3 г/кг в масле, либо одновременно с ним исследуемый флавоноид -50 мг/кг) судили по интенсивности прижизненного окрашивания эндотелия через 2 часа после введения синего Эванса внутривенно из расчёта 15 мг/кг (I.Hideshige et al., 1982). Содержание малонового диальдегида (МДА) в печени определяли по И.Д.Стальной, Т.Г.Гаришвили (1977), активность катализы по М.А.Королюк и др. (1988), супероксиддисмутазы (СОД) по Е.Е. Дубинной и др. (1983). Кроме этого в печени кроликов также определяли содержание глютатиона (Ф.Е.Путилина, 1982), глютатионредуктазы (А.В. Арутюнян и др. 2000), глютатионтрансферазы (J.N.Keen, W.B.Iakoby, 1978) и глютатионпероксидазы (В.З. Ланкин, С.М. Гуревич, 1976). Количество белка определяли по O.H. Lowry et al. (1951).

Все полученные в ходе экспериментов результаты были обработаны вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента (М.Л. Беленький, 1963).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные эксперименты показали, что в условиях данного опыта у кроликов, которым в течение 3-х месяцев вводили холестерин, развивались характерные признаки атеросклероза (табл. 1).

Содержание общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови составляло 22,4±3,2 и 4,52±0,44 ммоль/л, что было в 13,8 и 8,1 раза больше, чем у интактных животных. Резко повышалось и содержание фракции пре -β - и β– липопротеидов (в 9,6 раза). Достаточно показательным фактором серьёзного нарушения липидного обмена у этих кроликов было уменьшение соотношения α-холестерина к общему холестерину. Так, если у интактных кроликов это соотношение равнялось 0,29, то у атеросклеротических кроликов – 0,042. Коэффициент атерогенности (общий холестерин - α-холестерин/ α-холестерин) возрастал в 7,6 раза, расчетная величина соотношения пре- β– и β– липопротеидов к α-холестерину также возрастала в 4,9 раза. У этих же кроликов наблюдались существенные нарушения в содержании основных фракций липидов в аорте (табл. 2).

Полученные данные биохимических анализов полностью коррелировали с визуально обнаруженными при вскрытии животных изменениями состояния интимы их аорт. У всех контрольных животных интима аорт покрыта атеросклеротическими бляшками разной величины и выпуклости, что было более всего выражено в области дуги аорты и устьях межреберных артерий. Степень поражения аорт кроликов в этом случае составляла 60-75%.

*Таблица 1*

**Влияние апигенина на показатели липидного обмена в сыворотке крови кроликов с экспериментальным атеросклерозом (M+m, n=5)**

| Исследуемые показатели | Интактные животные | Атеросклероз (контроль) | Атеросклероз + апигенин |
|---|---|---|---|
| Холестерин, ммоль/л | 1,62±0,04 | 22,4±3,2* | 10,2±1,4$^{*,1}$ |
| Триглицериды, ммоль/л | 0,56±0,03 | 4,52±0,44* | 2,28±0,26$^{*,1}$ |
| α-холестерин, ммоль/л | 0,48±0,02 | 0,94±0,04* | 0,62±0,05$^{*,1}$ |
| Пре-β - и β–липопротеиды, ммоль/л | 3,88±0,18 | 37,2±2,6* | 5,64±0,28$^{*,1}$ |
| Коэффициент атрогенности | 2,37±0,16 | 22,8±3,2* | 15,4±0,52$^{*,1}$ |
| α-холестерин / общий холестерин | 0,29±0,02 | 0,042±0,004* | 0,061±0,005$^{*,1}$ |
| Пре -β - и β– липопротеиды/ α-холестерин | 8,1±0,42 | 39,5±2,4* | 9,1±0,36$^{1}$ |

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3, 4 *-достоверно к показателям интактных животных, $^{1}$– к контролю (p<0,05).

*Таблица 2*

**Влияние апигенина на содержание липидов (мг/г) в аорте кроликов с экспериментальным атеросклерозом (M+m, n=5)**

| Условия эксперимента | Свободный холестерин | Эфиры холестерина | Триглицериды | Фосфолипиды | Свободные жирные кислоты |
|---|---|---|---|---|---|
| Интактные животные | 1,36±0,12 | 1,58±0,16 | 15,4±2,8 | 8,52±0,56 | 5,42±0,62 |
| Атеросклероз (контроль) | 10,6±1,4* | 16,6±3,2* | 46,2±7,4* | 13,8±2,2* | 18,7±2,8* |
| Атеросклероз + апигенин | 4,20±0,64$^{*,1}$ | 6,20±0,44$^{*,1}$ | 20,8±2,4$^{1}$ | 7,24±0,48$^{1}$ | 8,94±0,84$^{*,1}$ |

Иная картина наблюдалась у кроликов, которым на протяжении последних 2-х месяцев наряду с холестерином вводили апигенин. В этом случае существенно сдерживалось нарастание в сыворотке крови холестерина и триглицеридов. Их содержание было в конце эксперимента на 54,5 и 49,6% соответственно ниже, чем в контроле. Содержание фракции пре- β– и β– липопротеидов уменьшалось на 84,8%. Отношение α-холестерина к общему холестерину повышалось на 45,2%. Коэффициент атерогенности при введении крысам апигенина понижался по отношению к контролю на 32,5%. Отношение суммарной фракции пре-β - и β-липопротеидов к α-холестерину снижался на 77,1% (табл.1). Позитивные изменения происходили и в аорте животных, что видно и по определяемым нами биохимическим показателям (табл.2) и по анализу макроизменений, наблюдаемых визуально. Так, состояние интимы аорт опытных животных в 2-х случаях было вообще без видимых атероматозных поражений, а у 3-х кроликов площадь поражения атеросклеротическими бляшками составляла только 26-35%. Столь выраженное защитное действие апигенина на аорту, по-видимому, объясняется не только его гиполипидемической активностью, но и наличием как у большинства флавоноидов способности влиять на сосудистые механизмы атерогенеза за счёт характерного для них ангиопротекторного действия, устраняющего повышенную проницаемость сосудов (в том числе и аорты) при развивающейся гиперхолестеринении и других негативных сдвигах в липидном обмене (З.А.Хушбактова и др., 1998). Последнее нашло своё подтверждение в серии специально поставленных экспериментов на кроликах с гиперхолестеринемией (получали холестерин в дозе 0,3 г/кг в хлопковом масле только в течение 30 дней). У животных контрольной группы площадь голубых зон прижизненного окрашивания синим Эванса составляла 32,4+3,6% всей площади аорт, а у животных опытной группы, получавших наряду с холестерином апигенин, только 15,6+2,4% (p<0,01), т.е. проницаемость аорты для используемого высокомолекулярного красителя в этом случае была значительно меньше, чем в контроле. Ещё одной стороной, указывающей на перспективность рассмотрения апигенина как потенциального антиатеросклеротического средства, может быть наличие у него антиоксидантного действия, характерного для большинства соединений этого ряда [3], поскольку, как нами показано ранее, при патологических изменениях в организме при атеросклерозе значительную роль играет усиление процесса перекисного окисления липидов [5]. Из представленной таблицы 3 видно, что в проводимых экспериментах в печени атеросклеротических кроликов наряду с высоким содержанием холестерина (36,9+4,2 мг/г) и триглицеридов (27,8+4,6 мг/г), аналогично тому, как это выявлялось в сыворотке крови и аорте (таблицы 1-2), определялось и более высокое содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на фоне снижения активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы.

*Таблица 3*

**Влияние апигенина на содержание диеновых конъюгантов, малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы в печени кроликов с атеросклерозом (M±m, n=5)**

| Условия эксперимента | ДК, нмоль/мг белка | МДА, нмоль/мг белка | Каталаза, ммоль/мин/г белка | СОД, УЕ/мин/мг белка |
|---|---|---|---|---|
| Интактные животные | 0,768±0,038 | 0,536±0,022 | 10,2±1,4 | 2,8±0,16 |
| Атеросклероз (контроль) | 1,252±0,068* | 0,982±0,032* | 6,2±0,54* | 1,2±0,08* |
| Атеросклероз + апигенин | 0,826±0,042$^{1}$ | 0,630±0,024$^{*,1}$ | 8,4±0,62$^{1}$ | 1,8±0,14$^{*,1}$ |

Обнаружены в печени и довольно серьезные нарушения в функциональной активности глютатионовой системы, играющей значимую роль в регуляции метаболических процессов, направленных на поддержание клеточного гомеостаза в неблагоприятных условиях. Так, у животных с развившимся атеросклерозом наблюдалось снижение в печени содержания восстановленного глютатиона (при заметном повышении окисленного глютатиона), а также снижение активности ферментов, регулирующих соотношение его окисленной и восстановленной форм. Из таблицы 4 видно, что у кроликов с атеросклерозом на 33,9% наблюдалось снижение активности глютатионредуктазы, восполняющей пул восстановленного глютатиона, и на 55,9% - снижение активности сопряженно функционирующей с ней глютатионпероксидазы. Достаточно заметно снижалась и активность глютатионтрансферазы (на 19,3%).

У кроликов, которым вводили апигенин, содержание холестерина и триглицеридов в печени было достоверно ниже, чем в контроле (на 47,3 и 36,7% соответственно). Наряду с этим содержание диеновых конъюгантов и малонового диальдегида было на 34,1 и 35,8% ниже, а активность каталазы и супероксиддисмутазы на 35,5 и 50,0% выше, чем в контроле (табл.3). Наблюдалась также стабилизация активности глютатионовой системы печени. Содержание восстановленного глютатиона, одной из функций которого является обезвреживание продуктов пероксидации интермедиатов перекисного окисления липидов, повышалась на 26,5%, что было связано с поддержанием на достаточном уровне активности рассматриваемых антиоксидантных ферментов глютатионовой системы (табл. 4)

*Таблица 4*

**Влияние апигенина на показатели глютатиновой системы в печени кроликов с экспериментальным атеросклерозом (M±m, n=5)**

| Условия эксперимента | Восстановленный глютатион мкмоль/г белка | Глютатион-редуктаза, нмоль НАДФН/мин*мг белка | Глютатион-трансфераза, нмоль ХДНБ/мин*мг белка | Глютатион-пероксидаза, нмоль НАДФН/мин*мг белка |
|---|---|---|---|---|
| Интактные животные | 64,6±5,2 | 76,2±4,8 | 520,6±20,4 | 18,6±1,4 |
| Контроль (атеросклероз) | 38,4±2,4* | 50,4±2,2* | 420,3±16,2* | 8,2±0,26* |
| Атеросклероз + апигенин | 48,6±3,4$^{*,1}$ | 60,2±3,8$^{*,1}$ | 480,6±17,4$^{1}$ | 15,4±1,2$^{1}$ |

Примечание. ХДНБ – 1-хлор-2,4-динитробензол.

Таким образом, апигенин облегчает течение экспериментального атеросклероза у кроликов, что объясняется не только его оптимизирующим влиянием на состояние нарушенного липидного обмена, но также наличием ангиопротекторного и антиоксидантного действия, связанного с активацией каталазы и СОД – ферментов антиоксидантной защиты организма и стабилизацией глютатионовой системы.

ВЫВОДЫ:

1. Апигенин (4’,5,7-тригидроксифлавон) при введении кроликам вместе с холестерином в значительной степени задерживает нарушение липидного обмена в организме, что проявляется более низкими показателями содержания основных классов липидов в сыворотки крови, аорте и печени, уменьшением площади атеросклеротических бляшек.

2. Под влиянием апигенина уменьшается проницаемость аорты, для высокомолекулярного комплекса альбумин – синий Эванса, образующегося в крови после внутривенного введения красителя, увеличенная в результате холестериновой нагрузки животных.

3.Апигенин в организме кроликов с атеросклерозом ингибирует активизировавшиеся процессы перекисного окисления липидов, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы и супероксиддисмутазы, а также проявляет выраженную тенденцию к нормализации активности ряда ферментов глютатионовой системы, обеспечивающих ресинтез восстановленного глютатиона.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аминов С.Д., Вахабов А.А., Набиев А.Н. Фармакологические свойства кумаринов и флавоноидов, выделенных из цельнолистника, янтака и солодки. – Ташкент: Iqtisod-Moliya, 2016. – 2016. -120 с.
2. Каримов А.М., Слободянюк Т.Н., Ботиров Э.Х. Флавоноиды надземной части Scutellaria intermedia // Химия природ.соедин.- 2017.-№4.- С.635-636.

3. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2005.-228 с.
4. Пронченко Г.Е., Вандышев В.В. Растения – доноры БАД: за и против. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 216 с.
5. Сыров В.Н., Кайпназаров Т.Н., Царук А.В., Исламова Ж.И., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф.Р., Рамазанов Н.Ш., Хушбактова З.А. К оценке фармакотерапевтической эффективности циклоартановых гликозидов в сравнении с ловастатином у кроликов с экспериментальным атеросклерозом // Хим.-фарм. журн. – 2022. -№5. – С.14-18.
6. Хушбактова З.А., Файзиева С.Х., Сыров В.Н., Косымов Ш.З. Влияние суммы флавоноидов из Thermopsis alterniflora на показатели углеводно- энергетического обмена у кроликов с экспериментальным атеросклерозом // Патология. – 2005. - №2. – С.23-26.

**УДК 615:322:612.24-002**

# *К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКДИСТЕНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У КРЫС*

Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А.
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

*XULOSA*

***Tadqiqot maqsadi.*** *Eksperimental pnevmoniya rivojlanishida kalamushlarning o’pka to’qimalarida uglevod almashinuvining patologik o’zgargan ko’rsatkichlari, lipid peroksidlanish jarayonlari va antioksidant glutation tizimining faolligi bo’yicha ekdisten samaradorligini o’rganish.*

***Materiallar va uslublar.*** *Ekdisten (Tadqiqot va ishlab chiqarish korxonasi “Radiks” Toshkent, O‘zbekiston) 0,1 ml skipidarning traxeyaga kiritilishi natijasida kelib chiqqan eksperimental pnevmoniya bilan og‘rigan erkak kalamushlarga (200-220 g) 7 kun davomida (harbiriga 5 mg/kg) buyurildi. Davolashning samaradorligi kalamushlarning omon qolishi, qondagi leykotsitlarning dori va eritrotsitlar cho’kish tezligi (ECT), shuningdek, o’pka to’qimalaridagi piruvik va sut kislotalari, dien konjugatlari va tarkibiga qarab baholandi, malondialdegid, glutationning kamayishi va fermentlarning faolligi: glutation reductasa, glutation peroksiidasa, glutation transferasa.*

***Natijalar.*** *Ekdisten hayvonlarning eksperimental pnevmoniyani ko’paytirishda halokatliligini pasaytiradi, qon va ECT dagi leykotsitlar tarkibini tiklash tendentsiyasini ko’rsatadi, pnevmoniya paytida o’pka to’qimasida buzilgan piruvik va sut kislotalarining nisbatini normallashtiradi, lipid peroksidlanish jarayonlarining faolligini inhibe qiladi. Va inhibe qilingan antioksidant glutation tizimini barqarorlashtiradi.*

***Xulosa.*** *Olingan ma’lumotlar nafas olish tizimining patologik holatida ekdistenni terapevtik foydalanish uchun ko’rsatmalarni kengaytirish imkoniyatini ko’rsatadi.*

***Kalit so’zlar:*** *ekdisten, eksperimental pnevmoniya laktatum/piruvat tizimi, lipid peroksidatsiyasi, antioksidant glutation tizimi.*

*SUMMARY*

***The aim of the study.*** *To study the effectiveness of ecdisten on pathologically altered indicators of carbohydrate metabolism, lipid peroxidation processes and the activity of the antioxidant glutathione system in the lung tissue of rats during the development of experimental pneumonia.*

***Materials and methods.*** *Ecdisten (Research and production enterprise “Radiks” Tashkent, Uzbekistan) was administered for 7 days (per os, 5 mg/kg) to male rats (200-220 g) with experimental pneumonia caused by the introduction of 0.1 ml of turpentine into the trachea of animals. The effectiveness of treatment was evaluated according to the survival of rats, the content of leukocytes in the blood and the erythrocyte sedimentation rate (ESR), as well as the content in the lung tissue of pyruvic and lactic acids, diene conjugates and malondialdehyde, reduced glutathione and the activity of enzymes: glutathione reductase, glutathione peroxidase, glutathione transferase.*

***Results.*** *Ecdisten reduces the lethality of animals when they reproduce experimental pneumonia, shows a tendency to restore the content of leukocytes in the blood and ESR, normalizes the ratio of pyruvic and lactic acids disturbed in the lung tissue during pneumonia, inhibits the activity of lipid peroxidation processes, and stabilizes the inhibited antioxidant glutathione system.*

***Conclusion.*** *The data obtained indicate the possibility of expanding the indications for the therapeutic use of ecdysten in the pathological condition of the respiratory system.*

***Keywords:*** *Ekdisten, experimental pneumonia, lactate/pyruvate system, lipid peroxidation, antioxidant glutathione system.*

Экдистен – препарат, созданный на основе природного соединения фитоэкдистероида экдистерона, выделяемого из Rhaponticum carthamoidus и Ajuga turkestanica [7].

Экдистен обладает выраженным адаптогенным действием за счет повышения общей неспецифической сопротивляемости организма к различным повреждающим факторам. При его применении активизируется метаболизм в органах и тканях, прежде всего белоксинтезирующие процессы, повышается энергопотенциал клеточных систем, выявляется антиоксидантное и антигипоксическое действие [1,4,5,6]. В связи с этим эндистен проявляет заметную эффективность при лечении многих заболеваний, характеризующихся дисбалансом или ослаблением обменных процессов в организме (миокардит, инфаркт миокарда, гепатит, язвенная болезнь желудка, анемия и др. [3]). Выявлена также эффективность его использования в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких [2].

Продолжая исследования в этом направлении в настоящей работе рассмотрена целесообразность применения экдистена при пневмонии, воспроизведенной в экспериментальных условиях на лабораторных животных.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности действия экдистена на патологически изменённые показатели углеводного метаболизма, процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной глютатионовой системы в легочной ткани крыс при развитии у них экспериментальной пневмонии.

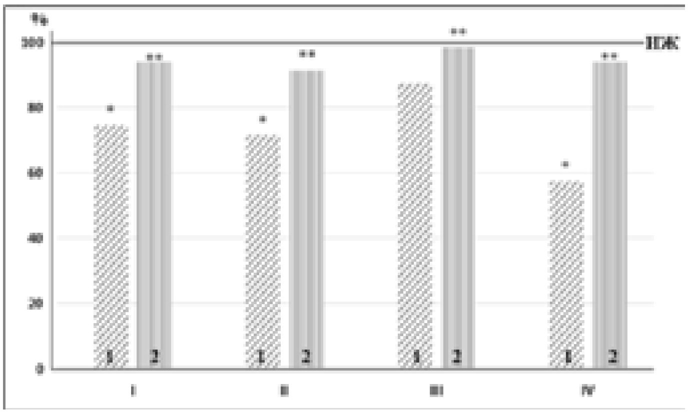
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали экдистен, производимый НПП «Radiks» (Ташкент, Узбекистан). Экспериментальную пневмонию моделировали у крыс -самцов (200-220 г.) как описано М.В. Соловьевым и др. (2002) Для этого у животных под эфирным наркозом обнажали трахею и между полукольцами в её просвет при помощи инъекционной иглы вводили 0,1 мл скипидара. Разрез на шее ушивали и животных делили на две группы, в каждой по 12 особей. Одна группа служила контролем, другой после проведения операции орально вводили экдистен в дозе 5 мг/кг. Наблюдение за животными продолжали в течении недели. По окончанию этого срока выживших животных забивали мгновенной декапитацией под легким эфирным наркозом, извлекали легкие и замораживали их в жидком азоте. В крови животных определяли количество лейкоцитов и СОЭ. В легких при помощи биохимических методов исследования определяли содержание пировиноградной и молочной кислот_- ПВК и МК (Friedeman F., Haugen G.E., 1944; Gutman I., Wahlefelot A.W., 1974), диеновых конъюгатов – ДК и малонового диальдегида – МДА (И.Д. Стольная, Т.Г. Гаришвили, 1977), восстановленного глютатиона, глютатионредуктазы (Ф.Е. Путилина,1982), глютатионтрансферазы (J.N. Keen, W. B. Iakoby, 1978) и глютатионпероксидазы (В.З. Ланкин, С.М. Гуревич, 1976). Количество белка определяли по О.Н. Lowry et al. (1951). Полученные в ходе экспериментов данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что моделирование экспериментальной пневмонии у крыс введением в трахею скипидара крайне негативно сказывается не только на состоянии метаболических процессов непосредственно в легочной ткани, но и на общем состоянии животных. Так из 12 крыс контрольной (пневмония) группы к концу опыта погибло 7 особей. У оставшихся в живых крыс к концу наблюдения в крови отмечалось повышение содержания лейкоцитов на 54,4% при $p < 0,001$ (в крови интактных животных - 12520±318, в контроле-пневмония - 19326±520 тыс/мкл.) и СОЭ на 37,5% при $p < 0,05$ (в крови интактных животных – 1,6±0,1, в контроле –пневмония 2,2±0,2 мл/час.) При этом в легочной ткани наблюдалось ухудшение процессов аэробного окисления (соотношение МК/ПВК по отношению к интактным животным увеличивалось в 3,9 раза), что свидетельствовало об ослаблении процесса энергообразования в клеточных системах, необходимого для их нормального функционирования. Довольно резко возрастало и содержание в легких продуктов перекисного окисления липидов. Количество ДК и МДА повышалось на 99,4% и 98,1% соответственно (табл.) Все это происходило на фоне ухудшения состояния глютатионовой системы, играющей значительную роль в метаболических реакциях, направленных на поддержание клеточного гомеостаза. В проведенных экспериментах обнаружено значительное снижение в легочной ткани содержания восстановленного глютадиона (на 25,2%), определяющего эффективность защиты клеточных систем от разрушающего действия продуктов липопероксидации. Наряду с этим уменьшалась активность ферментов: глютатионредуктазы (на 28,3%), глютатионпероксидазы (на 42,3%) и глютадионтрансферазы (на 12,5%) – рисунок.

Совершенно иная картина наблюдалась в группе крыс, которым сразу после введения в трахею скипидара начинали вводить экдистен. Прежде всего надо отметить, что количество животных погибших в этой группе за неделю было всего четыре. В крови оставшихся в живых содержание лейкоцитов и СОЭ хотя и не доходило до нормы, тем не менее было на 26,5 и 22,7% ($p< 0,05$) ниже, чем в контроле-пневмония, и только на 13,4 и 6,2% выше, чем у интактных животных. Содержания ПВК в легких при лечении экдистеном развивающейся пневмонии было на 145% выше, а МК на 39,7% ниже, чем в контроле, что свидетельствовало о сдвиге окислительных процессов в сторону аэробиоза (соотношения МК/ПВК было практически таким же, как и в норме) (табл.)



Влияние экдистена на содержание глютатиона (мкмоль/г) – I, глютатионредуктазы (нмоль НАДФ/мин*мг белка) – II, глютатионтрансферазы (нмоль ХДНБ/мин*мг белка) – III, глютатионпероксидазы (нмоль НАДФН/мин*мг белка) – IV в легких крыс при экспериментальной пневмонии в % к показателям интактных животных (ИЖ), принятым за 100%. 1-контроль (пневмония), 2-опыт (пневмония+экдистен).

**Влияние экдистена на некоторые показатели метаболизма в легочной ткани крыс при экспериментальной пневмонии (M+m)**

| Исследуемые показатели | Группы крыс | | |
|---|---|---|---|
| | Интактные животные (6) | Контроль (пневмония) (5) | Пневмония + экдистен (8) |
| ПВК, мкмоль/г | 0,052±0,004 | 0,022±0,002* | 0,054±0,005** |
| МК, мкмоль/г | 1,44±0,04 | 2,42±0,09 | 1,46±0,04** |
| МК/ПВК | 27,7 | 110,0 | 27,0 |
| ДК, нмоль/г | 32,4±3,2 | 64,6±6,8* | 38,6±4,2** |
| МДА, нмоль/г | 5,2±0,44 | 10,3±0,82* | 6,0±0,48** |

Примечание. Здесь и на рисунке * - достоверно по отношению к показателям интактных животных; ** – достоверно по отношению к контролю (p< 0,05). В скобках указано количество животных в группе.

Содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в этой группе также приобретало положительную динамику. Количество ДК и МДА в легочной ткани было ниже, чем у контрольных животных на 40,3 и 41,8%. Уровень восстановленного глютадиона в пораженных легких крыс, получавших экдистен оказался выше, чем в контроле, на 25,5%. Этому по всей видимости способствовало повышение активности глютатионредуктазы (возрастала на 27,2%), обеспечивающей ресинтез восстановленного глютатиона и функционирующей сопряженно с ней глютатионпероксидазы (возрастала на 63,4%). Экдистен также предупреждал угнетение в легких активности глютатионтрансферазы, участвующей в утилизации образующихся липоперекисей в легочной ткани при её патологическом состоянии.

Таким образом, полученные данные указывают на возможность расширения показаний для лечебного использовании экдистена при патологическом состояние дыхательной системы.

ВЫВОД

Экдистен понижает летальность животных при воспроизведении у них экспериментальной пневмонии, нормализует нарушенное в ткани легких при пневмонии соотношение пировиноградной и молочной кислот, тормозит активизацию процессов перекисного окисления липидов, стабилизирует угнетенную антиоксидантную глютатионовую систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баев А.Ю., Чарышникова О.С., Хасанов Ф.А. и др. Влияние экдистена на функциональное состояние митохондрий печени крыс при иммобилизационном стрессе // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2019. - №4. – С.12-20.
2. Садыкова Г.А., Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х. и др. Изучение препарата «Экдистен» в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких по психологическим тестам // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2011. - №2-3. – С.39.
3. Сыров В.Н. Экспериментально-клинические результаты оценки эффективности экдистена как препарата метаболического типа действия // Фармацевтический бюллетень (г.Караганда, Казахстан). – 2015. - №3-4. – С.111-117.
4. Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. Сравнительная оценка влияния экдистена и кавергала на процесс адаптации к прерывистому действию высотной гипоксии // Узбекский биологический журнал. – 2009. - №3. – С.11-14.
5. Хушбактова З.А., Царук А.В., Гукасов В.М., Сыров В.Н. Экспериментальная оценка действия фитоэкдистероидов на процессы перекисного окисления липидов печени крыс при проведении

опытов in vitro и in vivo // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. - №1. – С.31-34.

6. Syrov V. N., Shakhmurova G. A. Khushbaktova Z. A. To the mechanism of the regulatory action of ecdisten and nerobol on the processes of protein synthesis in the body of higher animals // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. - 2021. Vol.8, Issue 4, P.330-337.
7. Yusupova U.Y., Ramazonov N. Sh., Syrov V. N., Sagdullaev Sh., Sh. Phytoecdysteroids. Properties, Biological Activity and Applications. – Singapore: Springer, 2022. – https://doi.org/10.1007/978-981-16-6711-4.

# ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

**УДК: 616.36- 002.14:578.9811-078-33**

## *СИНТЕЗ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЛИЦ ЖИВУЩИХ С ВИЧ НА ФОНЕ И БЕЗ АРВ ТЕРАПИИ*

Бегишева Р.Р., Мирахмедова Н.Н., Залялиева М.В.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

*ХУЛОСА*

*Вируслар, шу жумладан ОИВ ҳам, цитокинлар ишлаб чиқарилишини кучайтиради. АРВ терапия ўтказилишининг бошланиши CD4+ -Т- лимфоцитлар миқдорини кўпайиши билан тавсифланади, вирус юкламаси пасаяди, яллиғланишга хос ва унга қарши цитокинларнинг баланси ўзгаради.*

***Мақсад.*** *ОИВ билан яшовчи шахсларда (ОЯШ) ИФНγ, ФНОα, ИЛ-4 ва ИЛ-10 цитокинлар концентрацияси АРВ терапия фонида ўзгаришини аниқлаш эди. Тадқиқот материали ва усуллари. Касаллик яққол намоен бўлган босқичдаги 80 нафар ОЯШ эркак ва аеллар (25-45 ёш) текширувдан ўтказилди. Назорат гуруҳи 29 нафар шундай ешдаги нисбатан соғлом шахслардан иборат бўлди. ИФНγ, ФНОα, ИЛ-4 ва ИЛ-10 цитокинларнинг миқдори “Вектор-Бест” ва “Цитокин” (РФ) тест- системалари ердамида ИФА усули билан беморлар қон зардобида аниқланди.*

***Натижалар.*** *АРВ терапияси олмаган 2-3 босқичда бўлган ОЯШ да ФНОα гиперсекрецияси, ИФНγ, ИЛ-4 ва ИЛ-10 ни ўсиши кузатилди. АРВТ қабул қилганларда ИФНγ, ФНОα ва ИЛ-10ни миқдори ишонарли равишда пасайиши кузатилди лекин контрол гуруҳининг даражасига етмади, ИЛ-4 нинг миқдори нормагача пасайди. АРВ давосини олмаган ОЯШларда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар мувозанати бузилиши аниқланди, ва АРВТ олиш эса унинг тикланишига олиб келди.*

***Хулоса.*** *АРВ терапияси олмаган ОЯШ-ларда оппортунистик инфекциялар яллиғланишга хос ва унга қарши цитокинлар мувозанатини ўта мураккаб бузилишига олиб келади. АРВТ аксинча цитокинлар баланси ва ўзаро боғлиқлиги тикланишига сабаб бўлди.*

*SUMMARY*

*Viruses, including HIV, stimulate the production of cytokines, especially in the advanced stage of the disease. The beginnning of ARVT is characterized by an increase in CD4+ - T lymphocytes, a decrease in viral load, and changes in the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines.*

***The aim of the study.*** *To study the concentrations of cytokines IFNγ, TNFα, IL-4, IL-10 in PLHIV on and without ARVT.*

***Material and methods of research.*** *Were examined 80 PLHIV of both sexes aged 25-45 years in the advanced stage of HIV infection. The control group consisted of 29 practically healthy persons of the same age and gender. Studies of pro- and anti-inflammatory cytokines IFNγ were conducted, TNFα, IL-4 and IL-10 in the blood serum of patients by the ELISA method using the test systems of «Vector-Best» and «Cytokine» LLC (RF).*

***Results.*** *In PLHIV without ARVT, TNF hypersecretion, IFN growth, IL-4 and IL-10 were detected in stages 2-3. Against the background of ARVT, there was a significant decrease in TNFα, IFNγ, IL-10, but not to control values and a decrease in IL-4 to normal. In PLHIV without ARV therapy, an imbalance of the relationships between pro- and anti-inflammatory cytokines and their restoration against the background of ARVT was revealed.*

***Conclusion.*** *So, it has been shown that opportunistic infections in PLHIV without ARVT cause complex rearrangements between pro- and anti-inflammatory cytokines IFNγ, TNFα, IL-4 and IL-10. The positive effect of ARVT on the balance of cytokines and the relationship between them has been established.*

***Калит сўзлар:*** *ОИВ, ОИВ билан яшовчи шахслар (ОЯШ), антиретровирус терапия (АРВТ), иммунитет, цитокинлар.*

***Keywords:*** *HIV, people living with HIV (PLHIV), ARVT, immunity, cytokines.*

При ВИЧ- инфекции нарастающий дефицит CD4+- Т-лимфоцитов– хелперов и активации всех звеньев гуморального иммунитета сопровождается выраженными изменениями баланса цитокинов и функционирования цитокиновой сети [2]. В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов, с преимущественным участием клонов Т– лимфоцитов- хелперов 1 типа (Th-1) или 2 типа (Th2), которые различаются по спектрам продуцируемых цитокинов и ролью развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути. Дисбаланс цитокинов имеет решающее влияние на силу ответа иммунной системы на всех этапах взаимодействия вируса с клетками человека и определяет распространение ВИЧ в организме, скорость формирования иммунодефицита, развитие оппортунистических инфекций и в целом течение и прогноз заболевания. Инфицирование ВИЧ вызывает активацию провоспалительных цитокинов [4; 6; 8].

Наиболее однозначно с быстрой прогрессией заболевания ассоциирован высокий уровень провоспалительного цитокина ФНОα. Клетками- продуцентами ФНОα служат многие иммунокомпетентные клетки, но основными являются активированные макрофаги и Т-лимфоциты [1, 3]. ФНОα играет отрицательную роль в патогенезе ВИЧ- инфекции, поскольку способствует инфицированию иммунокомпетентных клеток (ИКК) и вирусной репликации. Имеются данные о связи прогрессирования ВИЧ не только с уровнем ФНОα, но и с уровнем ИЛ-10. Интерлейкин-10 ингибирует антигенспецифический ответ Т- клеток, оказывая непосредственное влияние на пролиферацию Т-клеток, продукцию ИЛ-2 и ИФНγ [6; 8].

Установлено, что у ВИЧ- инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания происходит изменение уровня ИФНγ, который отражает функциональную активность Th-1 иммунного ответа и является регулятором иммунного воспаления, основным активатором естественных клеток- киллеров (ЕКК) и макрофагов [5, 7, 9].

В настоящее время широкодоступное применение АРВ терапии привело к относительно стабильному течению ВИЧ/СПИД заболевания. Имеются единичные исследования, показывающие, что некоторые провоспалительные цитокины остаются высокими, несмотря на снижение концентрации вируса в периферической крови.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить концентрации цитокинов ИФНγ, ФНОα, ИЛ-4, ИЛ-10 у ЛЖВ на фоне и без АРВТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 80 ЛЖВ обоего пола, состоявшие на учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД. Пациенты находились на 2-й и 3-й клинических стадиях ВИЧ- инфекции. Проводили тщательный опрос и анкетирование ЛЖВ с их добровольного и информированного согласия. Контрольную группу составили 29 человек, практически здоровых на момент наблюдения. Определение концентрации ФНОα, ИФНγ, ИЛ-4, ИЛ-10 проводили в сыворотке крови исследуемых с помощью коммерческих тест- систем ЗАО «Вектор-Бест и фирмы «ООО Цитокин» Санкт- Петербургского НИИ особо чистых препаратов твердофазным ИФА согласно инструкции производителя. Содержание CD4$^+$-Т-лимфоцитов определяли на проточном цитофлюориметре (CyFlow Counter, Partec, Германия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием компьютерной программы Statistic 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество CD4$^+$- Т-лимфоцитов выявлялось в 3,5 раза ниже контрольных значений. На фоне АРВТ у ЛЖВ уровень CD4$^+$- лимфоцитов повышался в 1,5 раза, оставаясь ниже контроля.

Сравнительный анализ клинических проявлений оппортунистических инфекций и других сопутствующих заболеваний у ЛЖВ без АРВТ выявил их большую частоту, чем у тех, кто находился на АРВТ. Кандидозные поражения ротовой полости и пищевода, опоясывающий лишай, хронический бронхит, туберкулез, пневмонии различной этиологии, диарея и другие сопутствующие заболевания встречались в 2,45 раза чаще. Несомненно, АРВТ оказывает положительное влияние на возникновение и течение оппортунистических инфекций.

Ключевыми факторами, определяющими тип иммунного ответа по клеточному или гуморальному пути, являются ИФНγ и ИЛ-4. Наши исследования показали, что средний уровень ИФНγ во 2 и 3 стадиях у ЛЖВ без АРВТ превышал данные контроля в несколько раз с широким разбросом индивидуальных значений. Это свидетельствует об индивидуальных особенностях организма больных, связанных, скорее всего с врожденными особенностями синтеза ИФНγ за счет полиморфизма гена цитокина в человеческой популяции. ИФНγ является антагонистов ИЛ-4 и параллельные исследования ИЛ-4 у тех же больных выявило его высокую вариабельность от 0 до 192 пг/мл, в среднем 24,9±4,8 пг/мл ($p<0,05$). Несмотря на антагонизм ИФНγ и ИЛ-4, во 2-3 стадиях ВИЧ-инфекции взаимосвязи между ними не выявлено, что может говорить о разбалансировке этих связей вследствие мощной антигенной стимуляции патогенами оппортунистических инфекций.

Анализ показателей ФНОα на 2 и 3 стадиях заболевания выявил рост концентрации до 272±49 пг/мл, что превышало данные контроля в 9,3 раза ($p<0,05$). У больных в этой стадии наблюдался разгар СПИД ассоциированных инфекций, таких как кандидоз, бронхит, герпес и диарея, лихорадка. ФНОα имеет отрицательную роль в патогенезе ВИЧ- инфекции, способствует дальнейшему инфицированию ИКК, а также вирусной репликации (1).

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в среднем составил 12,16±1,8 пг/мл, что в три раза превышало данные контроля. Главной функцией ИЛ-10 является ограничение и купирование воспалительного процесса.

Поскольку цитокины регулируют активность развития СПИД- ассоциированных инфекций, а АРВТ снижает их, мы проанализировали показатели цитокинов у ЛЖВ, находящихся на АРВТ. АРВ терапия вызывала рост $CD4^+$ - Т- лимфоцитов, что приводило к снижению синтеза ИФНγ в 2 раза (с 30,0±4,8 до 14,1±2,4 пг/мл при $p< 0,01$).

Наблюдалось также и снижение ИЛ-4 в 3,5 раза (с 24,9±4,8 до 7,1±1,8 пг/мл при $p< 0,001$). Уровень ФНОα снизился в 2,1 раза до 129±28 пг/мл, $p< 0,05$). Исследование ИЛ-10 на фоне АРВ терапии показало его снижение в 1,5, в среднем до 8,14±1,2 пг/мл.

Таким образом, АРВТ способствует росту $CD4^+$ лимфоцитов и снижению СПИД ассоциированных заболеваний, снижает показатели провоспалительных цитокинов ИФНγ и ФНОα, и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10. У ЛЖВ без АРВ терапии наблюдаются разнонаправленные изменения синтеза цитокинов – гиперсекреция ФНОα, рост ИФНγ, ИЛ-4, ИЛ-10, способствующее поляризации иммунного ответа в направлении Th2 клеток. Биологические эффекты сочетания цитокинов отличаются от эффектов отдельных цитокинов. В развернутой стадии ВИЧ-инфекции между про- и противовоспалительными цитокинами выявляется отсутствие взаимосвязей, что свидетельствует об их разбалансировке. АРВТ не только снижает синтез цитокинов, но и восстанавливает взаимосвязи между ними по мере роста $CD4^+$ лимфоцитов. Нарушения синтеза цитокинов у ЛЖВ во 2-3 стадиях ВИЧ- инфекции как на фоне, так и без АРВТ не возникают изолированно, а характеризуются тесной взаимосвязью и взаимозависимостью.

ВЫВОДЫ:

1. У ЛЖВ в развернутой стадии ВИЧ- инфекции на фоне снижения $CD4^+$ Т-лимфоцитов без приема АРВТ наблюдается гиперсекреция ФНОα, рост ИФНγ, ИЛ-4 и ИЛ- 10, разбалансировка взаимосвязей между ними.

2. АРВТ способствует росту $CD4^+$ Т-лимфоцитов, снижению синтеза провоспалительных цитокинов ФНОα, ИФНγ, противовоспалительного цитокина ИЛ-10, но не до контрольных значений, ИЛ-4 снижается до нормы.

3. Наблюдается разбалансировка взаимосвязей между про- и противовоспалительными цитокинами у ЛЖВ без АРВТ, которые на фоне АРВТ проявляют тенденцию к их восстановлению.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ- инфекции. //Казанский медицинский журнал. – 2012. - №2, стр. 290-293.
2. Куприянов С.В., Синицкий А.И., Долгушин И.И. Сложные регуляторные сети: взаимосвязи метаболизма, внутриклеточных сигнальных путей и эпигенетических регуляторов в контроле функций Th1. //Иммунология. - 2021; 42(5): 562-573
3. Никонова А.А., Атауллаханов Р.И., Хаитов Р.М., Хаитов М.Р. Особенности противовирусной активности разных типов человеческих макрофагов. //Иммунология. – 2016. Т.37, - №11, стр. 300-305.
4. Селимова Л.М., Калнина Л.Б. с соавт. Цитокины при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1). //Вопросы вирусологии. – 2016, том 61, №1, с. 39-41.
5. Ярулина Г.Д., Давидян М.И., Залялиева М.В. Изучение уровня IFN у ВИЧ- инфицированных. //Мед.иммунология. – 2004. Т.6, - №3/5, - с. 348-349.
6. Brockman MA, Kwon DS, Tighe DP, Pavlik DF, Rosato PC, Sela J. et al. IL-10 is up-regulated in multiple cell types during viremic HIV infection and reversibly inhibits virus- specific T cells. //Blood. – 2009; 114: p. 346-356.
7. Herbein G., Khan K.A. Is HIV- infection a TNF receptor signaling- driven disease? //Trends Immunol. – 2008. – Vol. 2, p. 61-67.
8. Kwon DS, Angin M, Hongo T, Law KM, Johnson J, Porichis T et al. CD4RCD25R regulatory T cells impair HIV-specific CD4 T cell responses by upregulating IL-10 production in monocytes. //J. Virol. – 2012; 86: p. 6586-6594.
9. Sang Y., Miller L.C., Blecha F. Macrophage Polarization in Virus Host Interactions. //J. Clin. Cell Immunol. – 2010; 10: p. 170-181.

---

УДК: 616.2122+616.28+616–056.3+615.8.

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПЕКТРА СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПЫЛЬЦЕВЫМ, ПИЩЕВЫМ И ЭПИДЕРМАЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГОЗАМИ В УЗБЕКИСТАНЕ

Дустбабаева Н.Д.[1], Разикова И.С.[1,2], Байбекова В.Ф.[1,2], Айдарова Н.П.[1],
Камалов З.С.[3], Кузиев Г.Э.[1], Акромов А.Т.[1,2]
[1]Республиканский научно-специализированный аллергологический центр,
[2]Ташкентская медицинская академия,
[3]Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

*XULOSA*

*Respirator allergozlar bilan kasallangan bemorlarda o'simlik changchilari, oziq-ovqat va epidermal allergenlarga sensibilizatsiya spektrining qiyosiy tahlili.*

***Tadqiqotning maqsadi*** *zamonaviy molekulyar allergologik tashhisot usuli ALEX testi yordamida O'zbekiston Respublikasi aholisi orasida allergenlik sensibilizatsiya spektrini o'rganish.*

***Tadqiqot material va usullari.*** *Tadqiqot Respublika ilmiy ixtisoslashtirilgan allergologiya markazida ambulator va statsionar yordam uchun murojaat qilgan respirator allergoz bilan kasallangan 100 nafar bemorda o'tkazildi. Tadqiqot guruhi bemorlariga ALEX molekulyar allergodiagnostik uskunasi yordamida allergologik test o'tkazildi.*

*Bemorlarning qon tahlillari ALEX testi yordamida 295 turdagi allergen molekulalari va ekstraktlarini, shu jumladan umumiy IgE darajasini aniqlandi.*

***Natijalar.*** *O'simlik changchilariga nisbatan allergik sezuvchanlik 6-18 yoshgacha bo'lgan tekshiriluvchilarda, oziq-ovqatlarga esa 5 yoshgacha bo'lgan bolalarda ko'proq kuzatildi. Oziq-ovqatlarga sezuvchanlik 18 yoshdan kattalarda aniqlanmagan.*

***Xulosa.*** *Bu usul yordamida allergik kasalliklarni molekulyar darajada tashhislash, sababchi allergen molekulasini aniqlash, kesishma allergologik holatlar va samarali allergenga xos immunoteprapiya o'tqazish imkoniyatini beradi.*

***Kalit so'zlar:*** *molekulyar allergologiya, allergenlar, sensibilizatsiya, allergenlar molekulasi va ekstraktlari.*

*SUMMARY*

*Comparative analysis of the spectrum of sensitization to pollen, food and epidermal allergens in patients with respiratory allergos in Uzbekistan.*

***The aim*** *of this research was to study the spectrum of allergenic sensitization of the population of the Republic of Uzbekistan using the modern molecular allergic test ALEX.*

***Material and research methods****. The study was conducted at the Republican Scientific Specialized Allergological Center in 100 patients with respiratory allergos who applied for outpatient and inpatient care. Patients of the study group conducted specific allergological tests on ALEX molecular allergodiagnostics equipment.*

*Patient blood tests on the ALEX molecular analyzer revealed 295 species of molecules and extracts of allergens, including the level of total Ig E.*

***Research results.*** *Pollen sensitization was more often diagnosed in patients aged 6-18 years, in children under 5 years old – food sensitization. In patients over 18 years of age, food allergies are practically not diagnosed.*

***Conclusions.*** *As a result of these tests, we have the opportunity to diagnose allergic diseases at the molecular level, determine the exact spectrum of sensitization, and identify the main major molecule of the causal allergen, establish cross-sensitization and conduct effective allergenic specific immunotherapy.*

***Keywords:*** *molecular allergology, allergens, sensitization, allergen molecule and extracts.*

На сегодняшний день распространенность аллергических заболеваний среди мирового сообщества увеличивается и составляет 40% в различных странах. В основном это связано с изменениями в окружающей среде, широкой химизацией повседневной жизни, бесконтрольным использованием различных медикаментов, в частности антибактериальных препаратов, ранним введением прикорма младенцам, нерациоанальным питанием населения и рядом других факторов[4].

В диагностике аллергических заболеваний важно точное выявление этиологических аллергенов, вызывающих заболевание [1]. Мы знаем, что сенсибилизация аллергенов у пациентов зависит от наследственной предрасположенности, условий проживания, географического месторасположения и возраста [2,3]. Давно применяемые аллергологами кожные пробы являются «золотым стандартом» обследований на протяжении 130 лет, но у них есть свои противопоказания и возрастные ограничения [5,7].

В последние годы молекулярное аллергологическое исследование позволяет на молекулярном уровне выявлять аллергены, вызывающие заболевания. Кроме того, этот метод позволяет эффективно диагностировать и проводить профилактику перекрестной и поливалентной сенсибилизации у пациетов[8].

ALEX- это многокомпонентный метод тестирования, который позволяет одновременно определить уровень антител как к молекулярным компонетам, так и экстрактам аллергенов в крови и получить практически полное представление о сенсибилизации каждого пациента. Тест ALEX разработан на основе уникальных нанотехнологий. Тест ALEX оснащен адаптированным программным обеспечением, позволяющим анализировать индивидуальные аллергенные панели по клиническим потребностям - имеет мультиплексную технологию (по требованию). Тест мультикомпонента ALEX насыщен сильными пересеченными реактивными карбогидратными детерминантами (SSDs), которые во время инкубации взаимодействуют с сывороткой крови и позволяют получить точные количественные результаты специфических IgE в крови пациента.

Особенность теста ALEX (SSDs) – в результате резкого пересечения реактивного углерода позволяет прямо и четко интерпретировать результаты анализа у пациентов с чувствительностью к детерминанту и повышает специфичность метода. Позволяет одновременно определять уровень общего и специфического IgE. Тест ALEX - это тест нового поколения, применяемый для диагностики аллергических реакций 1 типа (in vitro). Тест ALEX охватывает более 99% всех стандартных диагностических тестов, выявляя 295 видов: 178 различных молекул аллергена и 117 экстрактов, в том числе общий уровень IgE[6].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение спектра аллергенной сенсибилизации населения Республики Узбекистан с помощью современного молекулярного аллергологического теста ALEX.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Республиканском научном специализированном аллергологическом центре у 100 пациентов, обратившихмя за амбулаторной и стационарной помощью. Пациентам исследуемой группы проведен аллергологический тест на оборудовании молекулярной аллергодиагностики ALEX. Пациенты были разделены на 4 группы по возрасту: дети до 5 лет - 24 (24%); 6-18 лет - 41 (41%); 19 - 45 лет - 28 (28%) и старше 45 лет - 7 (7%). Из них женщин - 42 (42%) и мужчин - 58 (58%). В разрезе областей: из Бухарской области - 5 (5%) , из Джизакской, Наманганской, Сырдарьинской областей (1%) , из Кашкадарьинской, Сурхандарьинской областей 6 (6%), Республики Каракалпакстан - 1 (1%), Самаркандской области - 9 (9%), Ташкентской - 37 (37%) , из Ташкентской области - 15 (15%), Ферганской - 7 (7%), Хорезмской области - 4 (4%), Андижанской области - 2 (2%) и Навоийской области - 5 пациентов прошли обследование. Анализы крови пациентов с помощью теста ALEX выявили 295 видов молекул и экстрактов аллергенов, в том числе уровень общего Ig E.

*Таблица 1*

**Структура сенсибилизации к основным группам пыльцевых аллергенов**

| **Название растения** | **Название молекулы аллергена (МА) или экстракта** | | **Диагностированная сенсибилизация у пациентов (%) до 5 лет (%)** | **Возраст сенсибилизированных пациентов** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **6- 18 лет** (%) | 19-45 лет (%) | Старше 45 лет(%) | |
| Тимофеевка луговая | Phl p 1 | МА | 21 | 19 | 43 | 38 | 0 |
| | Phl p 2 | МА | 14 | 21 | 36 | 36 | 7 |
| | Phl p 12 | МА | 14 | 29 | 57 | 14 | 0 |
| Свинорой пальчатый | Cyn d 1 | Э | 14 | 14 | 57 | 29 | 0 |
| Плевел многолетний | Lol p 1 | Э | 16 | 6 | 50 | 44 | 0 |
| Обыкновенная марь | Ama r | Э | 25 | 47 | 47 | 6 | 0 |
| Амброзия | Amb a1 | МА | 17 | | | | |
| Полынь | Art v 1 | МА | 17 | 35 | 53 | 6 | 6 |
| Подорожник | Pla l 1 | МА | 9 | 15 | 62 | 15 | 8 |
| Солянка | Sal k | Э | 32 | 25 | 44 | 31 | 0 |
| | Sal k 1 | МА | 27 | 11 | 52 | 37 | 0 |
| Тополь | Pop n | Э | 15 | 33 | 67 | 0 | 0 |
| Ольха | Aln g 1 | МА | 20 | 25 | 40 | 30 | 5 |
| Кипарис | Cup a 1 | МА | 19 | 21 | 53 | 26 | 0 |
| Финиковая пальма | Pho d 2 | МА | 19 | 37 | 42 | 21 | 0 |

## ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 100 пациентов с респираторным аллергологическим анамнезом: с аллергическим ринитом, риноконъюктивитом (38), аллергическими крапивницами + отеками квинке (21), атопическим дерматитом (7), бронхиальной астмой (19), острым обструктивным бронхитом с аллергическим компонентом (11), инсектной аллергией (2), токсикодермией (1) и лекарственной аллергией (1). Всем пациентам проведеная специфическая молекулярная аллергологическая диагностика и по результатам исследования были разделены на 8 больших групп: пыльцевые аллергены, клещи, растительные аллергены, насекомые и их яды, эпидермальные аллергены и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пыльцевые аллергены были разделены на 3 основные группы: сорные, луговые травы, деревья. При изучении молекул и экстрактов аллергена получены следующие результаты.(таблица 1)

У исследуемых обнаружена очень высокая сенсибилизация (уровень специфического иммуноглобулина E > 15 кUA/L) к 24 из 58 различных аллергенов (24 экстракта и 34 молекулярных аллергена) к пыльцевым аллергенам.

Мы рассмотрели высокую степень сенсибилизации у пациетов на примере пыльцевой сенсбилизации среди разных возрастных групп.

*Таблица2*

**Частота встречаемости высокой сенсибилизации к пыльцевым аллергенам (экстрактам и молекулам)**

| Экстракт или молекула (МА) | Название экстракта или молекулы (МА) | Количество пациентов с высокой сенсибилиза цией | Соотношение пациентов с очень высокой чувствительностью к пациентам с общей чувствительностью (%) | Источник экстракта илиМА | Название экстракта или МА | Количество пациен-тов с высокой сенсиби лиза цией | Соотношение пациентов с очень высокой чувствительностью к пациентам с общей чувствительностью (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Экстракт | Urt d | 1 | 8 | Profilin | Phl p 12 | 3 | 22 |
| | Cyn d | 1 | 7 | | Bet v 2 | 1 | 8 |
| | Pas n | 1 | 6 | | Pho d 2 | 5 | 27 |
| | Ama r | 4 | 28 | | Mer a 1 | 1 | 13 |
| | Art v | 4 | 27 | PectateLyase | Cry j 1 | 2 | 17 |
| | Pla l | 2 | 22 | Ole e 1-Family | Che a 1 | 1 | 25 |
| | Sal k | 2 | 7 | | Pla l 1 | 2 | 22 |
| Beta-Expansin | Cyn d 1 | 8 | 57 | PlantDefensin | Art v 1 | 1 | 6 |
| | Lol p 1 | 6 | 38 | | Pla a 1 | 5 | 39 |
| | Phl p 1 | 9 | 43 | GrassGroup 5/6 | Phl p 5.0101 | 3 | 75 |
| | Phl p 2 | 1 | 7 | | Phl p 6 | 1 | 20 |
| Pectin Methylesterase | Sal k 1 | 18 | 67 | nsLTP | Art v 3 | 4 | 100 |

*Таблица 3*

**Уровень сенсибилизации к пыльцевым аллергенам среди пациентов разных возрастных групп**

| Название молекулы или экстракта аллергена | Возраст пациентов | Количество Ig E у сенсибилизированных пациентов | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Значение Ig E немного повышено (1 - 5 kUA/L) | Среднее повышение количество Ig E (5 - 15 kUA/L) | Чрезмерное повышение количества Ig E (> 15 kUA/L) |
| Cyn d 1 | До 5 лет | 0 | 0 | 2 |
| | 6 -18 лет | 1 | 1 | 6 |
| | 19 - 45лет | 2 | 1 | 0 |
| Phl p 1 | 5 лет | 1 | 1 | 1 |
| | 6 -18 лет | 1 | 1 | 6 |
| | 19 - 45лет | 2 | 2 | 2 |
| Pho d 2 | 5 лет | 2 | 0 | 2 |
| | 6 - 18 лет | 1 | 1 | 3 |
| | 19 -45лет | 1 | 1 | 0 |
| Pla l 1 | До 5 лет | 2 | | 2 |
| | 6 - 18 лет | 1 | 1 | 4 |
| | 19 - 45лет | 0 | 0 | 2 |
| Sal k 1 | До 5 лет | 0 | | 2 |
| | 6 -18 лет | 0 | 2 | 10 |
| | 19 -45лет | 0 | 3 | 7 |

При изучении сенсибилизации к различным пищевым аллергенам: бобовым, фруктам, орехам, зерновым и продуктам животного происхождения получены следующие результаты:

*Таблица4*

**Спектр сенсибилизации к пищевым аллергенам**

| Название пищевых продуктов | Название молекулярного аллергена (МА) или экстракта | | Общее количество пациентов с выявленной сенсибилизацией (%) До 5 лет (%) | Возраст пациентов с диагностированной сенсибилизацией | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 6- 18 лет (%) | 19-45 лет (%) | Старше 45 лет(%) | |
| Соя | Gly m 5 | МА | 48 | 23 | 44 | 25 | 8 |
| Горох | Pis s | Э | 6 | 67 | 33 | 0 | 0 |
| Кукуруза | Zea m 14 | МА | 6 | 83 | 0 | 17 | 0 |
| Киви | Act d 2 | МА | 31 | 26 | 42 | 26 | 0 |
| Дыня | Cuc m 2 | МА | 14 | 29 | 57 | 14 | 0 |
| Яблоко | Mal d 1 | МА | 3 | 67 | 33 | 0 | 0 |
| Бразильский орех | Ber e | Э | 6 | 50 | 33 | 17 | 0 |
| Миндаль | Prudu | Э | 5 | 60 | 20 | 20 | 0 |
| Коровье молоко | Bos d 4 | МА | 4 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| Яичный белок | Gal d_white | Э | 6 | 83 | 17 | 0 | 0 |
| | Gal d 2 | МА | 8 | 50 | 13 | 12 | 0 |
| Яичный желток | Gal d 5 | МА | 6 | 83 | 17 | 0 | 0 |

У 22 % исследуемых пациентов выявлена наибольшая сенсибилизация к аллергену кошки Fel d 1. Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам представлена в нижеследующей таблице.

*Таблица5*

**Структура сенсибилизации к основным группам эпидермальных аллергенов**

| Название домашних животных | Название молекулярного аллергена (МА) или экстракта | | Общее количество пациентов с выявленной сенсибилизацией,% до 5 лет, % | Возраст пациентов с диагностированной сенсибилизацией,% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 6- 18 лет ,% | 19-45 лет,% | Старше 45 лет, % | |
| Собака | Can f_Fd1 | МА | 10 | 30 | 70 | 0 | 0 |
| | Can f 3 | МА | 4 | 75 | 25 | | |
| Кошка | Fel d 1 | МА | 22 | 23 | 64 | 14 | |
| | Fel d 7 | МА | 4 | | 100 | | |
| Эпителий коровы | Bos d 2 | МА | 5 | 20 | 40 | 20 | |
| Эпителий лошади | Equ c 1 | МА | 5 | 40 | 60 | | |

Количество общего иммуноглобулина Е у 41 пациента был 100 и выше, у 33 больных – 20 и ниже, у 26 – показатель был от 20- до 100. 15 пациентов сенсибилизации к аллергенам не выявлено. Сенсибилизация к антигену тимофеевки луговой Phl p 1 диагностирована у 21 пациента, количество специфического иммуноглобулина Е в среднем составила 20,05. Этот показатель доказывает высокую пыльцевую сенсибилизацию населения к данному растению. У 9 пациентов (42%) сенсибилизация к тимофеевке луговой к молекуле Phl p 1, Phl p 12 - у 17 (81%), у 15 (72%) – к свинорою пальчатому Cyn d 1, у 12 (42 %) – к антигену Pho d 2 финиковой пальмы , у 12 (42 %) – к антигену Sal k солянки. В составе антигена берёзы Bet v 2, который был изучен первым содержится активно связывающий профиллин, который является основным белком перекрестной пищевой сенсибилизации ко многим овощам и фруктам. У 12 (12 %) пациентов исследуемой группы диагностирована сенсибилизация к профиллину Bet v 2. У 100 % пациентов с сенсибилизацией к Bet v 2 диагностирована сенсибилизация к Phl p 12, у 11 (92% ) пациентов к антигену финиковой пальмы Pho d 2, у 8 (67%) пациентов к антигену пролесника однолетнего Mer a 1, у 12 (100%) к антигену дыни Cuc m 2 ,у 10 (84%) к антигену Hev b 8 Profilin. У 10 (72 %) пациентов с сенсибилизацией к антигену тимофеевке луговой Phl p 12, диагностирована сенсибилизация к Hev b 8. Пыльцевая сенсибилизация чаще наблюдалась в возрастной группе от 6-18 лет. Пищевая сенсибилизация больше у детей до 5 лет. У 48 % пациентов из всей обследуемой группы обнаружена сенсибилизация к антигену соиGly m 5. Количество специфических иммуноглобулинов составила в среднем 0,53 и показывает средний уровень сенсибилиазции к сое. 44 % сенсибилизации наблюдалась в возрастной группе 6-18 лет.

На основании полученных результатов сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с показателем уровня общего иммуноглобулина Е выше 100 чаще встречается поливалентная и перекрестная аллергическая сенсибили-

зация. При показателе ниже 20 и у 5 % пациентов не наблюдалась сенсибилизация. Пациентам с низкой сенсибилизацией поставлены диаогнозы острая крапивница, острый обструктивный бронхит с аллергическим компонентом.

2. У пациентов в возрасте от 6-18 лет чаще диагностирована пыльцевая сенсибилиазция, у детей до 5 лет – пищевая сенсибилизация. У взрослых пациентов пищевая аллергия практически не диагностирована.

3. Пыльцевая сенсибилиазция диагностировалась у большинства исследуемых пациентов и наблюдалась в основном в группе от 6-18 лет.

4. У исследуемых пыльцевая сенсибилизация диагностирована на пыльцу тимофеевки, солянки и белой мари. Результаты показали перекрестную сенсибилизацию на аллерген дыни и финиковой пальмы.

5. Пыльцевая сенсибилизация определена у пациентов с диагнозом бронхиальная астма и аллергический ринит.

6. У растений структура Profilin антигенов и последовательность аминокислот в 70-85 % случаях схожи. У исследуемых обнаружена высокая степень сенсибилиазции к белку Profilin.

7. У половины исследуемых обнаружена сенсибилизация к мажорному аллергену Gly m 5 сои и диагностирована в легкой степени.

8. У 1/3 части исследуемых диагностирована сенсибилизация к мажорному антигену Act d 2 киви. В литературе антиген киви Act d 2 является схожим с соей, арахисом, что показано в также в нашем исследовании.

9. Аллергия к морепродуктам у исследуемых наблюдалась редко, у 4 пациентов обнаружена легкая сенсибилизация к устрице.

10. Антиген коровьего молока Bos d 4 составляет 5 % белков молока и считается основным мажорным аллергеном. У 4 из исследуемых обнаружена сенсибилиазция к Bos d 4 , все они были в возрасте до 5 лет.

11. Из домашних животных высокая сенсибилизация диагностирована на белок Fel d 1 кошки и Can f_Fd1 собаки. Fel d 1аллерген является мажорным антигеном кошки и содержится на коже и в составе слюны. У 50 % пациентов сенсибилизированных к аллергену Fel d 1 диагностирован аллергический ринит, у 28% - бронхиальная астма, у - 9 % острый бронхит с гиперреактивностью бронхов, у - 14% атопический дерматит. Сенсибилизация к этому аллергену наблюдалась в 41 % случаев и наблюдается в основном в группе от 6-18 лет.

12. Грибковый аллерген - Alt a 1 сенсибилизация диагностирована у 10 % исследуемых пациентов. Чаще диагностирована в возрастной группе 6-18 лет и составила 60%.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бала А. М., Клещенко А. Б., Чурсинова Ю. В. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики // РМЖ. – 2019. – Т. 27. – №. 1-2. – С. 56-61.
2. Барило А. А., Смирнова С. В. Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и атопическим дерматитом //Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – №. 5. – С. 28-34.
3. Душина Л. В., Барычева Л. Ю., Минасян М. М. Молекулярная аллергодиагностика и оптимизация аллергенспецифической иммунотерапии при сенсибилизации к пыльце сорных трав // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – №. 3. – С. 422-423.
4. Ильина Н. И. и др. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №. 2. – С. 25-31.
5. Климов В. В. и др. Спектр сенсибилизации и содержание IL-4 И IFN-γ в супернатантахрбтл при сезонном аллергическом рините и бронхиальной астме //Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10. – №. 3. – С. 281-282.
6. Мокроносова М. А., Филимонова О. И., Желтикова Т. М. Новые технологии в компонентной аллергодиагностике //Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – №. 8. – С. 480-484.
7. Салтабаева У. Ш. и др. Применение молекулярной аллергодиагностики на современном этапе // Астана медициналық журналы. – С. 69.
8. Jensen-Jarolim E., Jensen A. N., Canonica G. W. Debates in allergy medicine: molecular allergy diagnosis with ISAC will replace screenings by skin prick test in the future //World Allergy Organization Journal. – 2017. – Т. 10. – №. 1. – С. 1-6.

**УДК: 57:616-056.52-036-08**

# *СЕМИЗЛИКНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА УНИ БОШҚАРИЛИШИДА БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДАЛАРНИНГ ТУТГАН ЎРНИ*
## *(адабиётлар шарҳи)*

[1]Дадабаева Р.К., [1]Гадаев А.Г., [2]Курбонов А.К.
[1]Тошкент тиббиёт академияси,
[2]Тошкент давлат стоматология институти

*РЕЗЮМЕ*

*В данной обзорной статье приведены литературные данные о значимости роли таких факторов, как системное воспаление, инсулинорезистентность, экспрессия генов, ответственных за развитие жировых клеток, жирные кислоты, синтез и распад липидов, воспалительные и противовоспалительные цитокины, адипокины, различные гормоны, а также взаимосвязь рецепторов, регулирующих действие вышеуказанных биологически активных веществ, пищевое поведение и управление аппетитом человека. В связи с этим, борьба с метаболическим синдромом и ожирением, эффективное лечение, улучшение профилактических мер, а также изучение молекулярно-биологических и генетических маркеров заболевания являются актуальной задачей современной медицины.*

***Ключевые слова:*** *метаболический синдром, ожирение, генетические экспрессии, инсулинорезистентность, цитокины, адипокины, гормоны.*

*SUMMARY*

*This review article presents literature data on the significance of the role of such factors as systemic inflammation, insulin resistance, expression of genes responsible for the development of fat cells, fatty acids, synthesis and breakdown of lipids, inflammatory and anti-inflammatory cytokines, adipokines, various hormones, as well as the relationship of receptors regulating the action biologically active substances, eating behavior and human appetite management. In this regard, identifying molecular-biological and genetic markers that are important in the course and development of the disease in the management of patients with obesity and metabolic syndrome is one of the urgent problems of modern medicine.*

***Keywords:*** *metabolic syndrome, obesity, genetic expression, insulin resistance, cytokines, adipokines, hormones.*

Семизлик инсониятнинг глобал муаммоларидан бири бўлиб, организмда ёғ тўқимаси тўпланишининг физиологияси ва патофизиологиясини ўрганишга бағишланган илмий изланишларни давом эттирилиши бугунги кунда долзарб ҳисобланади [27].

Семизлик патогенезида тизимли яллиғланиш, инсулинга резистентлик, оқ ва қўнғир ёғ тўқимаси хужайралари мукаммаллашишига масъул генлар экспрессияси, ёғ кислоталари ҳамда липидлар синтези ва парчаланиши, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши цитокинлар, адипокинлар, турли гормонлар ва ушбу биологик фаол моддалар таъсирини амалга оширувчи рецепторларнинг ўзаро муносабатлари, шунингдек, овқатланиш хулқи, яъни очлик ва тўқлик ҳисси ҳамда иштаҳани бошқарилиши муҳим ўрин тутади [29].

Маълумки, ёғ тўқимасининг таркиби 3 хил хужайралар, яъни хусусий ёғ тўқимаси - адипоцитлар, тиргак хужайралари - фибробласт, эндотелий, семиз ва силлиқ мушак хужайралари, макрофаг ва лимфоцитлар ҳамда экстрацелюлляр матрикс (ЭЦМ)-1 ва 3-тип фибрилляр коллаген, гликопротеинлар - ламинин, фибронектин ва эластиндан ташкил топган. Шунингдек, ёғ тўқимасидаги адипоцитларнинг метаболик ва функционал хусусиятларига кўра, триглицеридларни (ТГ) энергия манбаи сифатида ўзида йиғадиган оқ ёғ тўқимаси (ОЁТ) ва ёғларни парчаланиши ҳисобига термогенезни бошқарадиган қўнғир ёғ тўқимаси (ҚЁТ) фарқланади [2]. ҚЁТ протектив таъсир самарасига эга бўлиб, соғлом организмда уни симпатик асаб тизими ҳамда турли гормонлар рағбатлантириши ҳисобига меъёрий тана вазни индекси (ТВИ) мувозанати сақланади. ҚЁТ хужайраларини шаклланиши совуқ ҳарорат, β3-адренергик рецептор ва PPARγ-рецептор (PPAR, Peroxisome proliferator - activated receptor, тиазолидиндион)лар таъсирида тезлашади. Бироқ, унинг хужайралари сони ёшга боғлиқ холда камайиб бориб, ушбу ҳолат кекса ёшдаги эркакларда аёлларга нисбатан яққолроқ намоён бўлади.

Илгари оддий тўқима ёки энергия манбаи деб ҳисобланган ёғ тўқимаси, хусусан висцерал ёғ тўқимаси (ВЁТ) бугунги кунда муҳим эндокрин аъзо эканлиги исботланган [1]. У кардиометаболик хавф шаклланиши ва нишон аъзолари шикастланишида тери ости ёғ тўқимаси (ТЁТ) га нисбатан фаол иштирок этади. Бинобарин, ВЁТда моддалар алмашинуви фаоллиги, қон билан таъминланиши, глюкокортикоид, андроид ва липолитик бета-адренорецепторлар сони ТЁТга қараганда яққол ривожланган бўлиб, унинг ҳажмини ортиб бориши муҳим кардиометаболик бузилишлар - тўқималарни инсулинга сезгирлигини пасайиши, дислипидемия ва артериал гипертензия (АГ) ривожланишига сабаб бўлади.

Соғлом организмда ёғ тўқимаси захирасини анатомик соҳаларда тўғри шаклланишида уни кислород ҳамда озуқа моддалари билан етарли даражада таъминланиши муҳим ҳисобланади. Бундай ҳолатларда адипогенез турғун кечиб, адипоцитлар мунтазам янгиланиб боради ва гиперпластик, инсулинга сезгирлик сақланган семизлик фенотипи, яъни метаболик соғлом семизлик (МСС) шаклланади. ЭЦМ МССда ёғ тўқимасининг архитектоникаси шаклланиши, морфогенези ва мукаммаллашиш жараёнлари мувозанатини таъминлайди. Унда ёғ тўқимасида ишлаб чиқарилган биологик фаол моддалар тўпланиб боради. Адипогенез жараёни табиий кечиши учун адипоцитлар ва ЭЦМда тўпланган биологик медиаторларнинг ўзаро алоқаси эркин бўлиши керак [22, 25]. Бунда яллиғланишга қарши адипокинлар (адипонектин, фибробластлар ўсиш омили, интерлейкин-33) ёғ тўқимасидаги иммун хужайраларни фаоллаштириб, термоген қўнғир адипоцитлар шаклланишини таъминлайди. МССнинг дастлабки босқичларида ушбу медиаторлар ортиқча озуқа моддаларига адипоцитлар мослашишини бошқариб, гипоксия хамда инсулинга сезгирликни пасайиши ривожланишини бартараф этади. ТВИни ошиб бориши ушбу мувозанатни бузилиши, адипоцитлар гипертрофияси, яллиғланиш жараёнларини фаоллаштирувчи биологик фаол моддалар ишлаб чиқарилишини кучайишига олиб келади. Семизликда гипертрофияга учраган адипоцитлар 600 га яқин биологик фаол моддалар - адипоцитокинлар ишлаб чиқариб, улар организмдаги томир, метаболик ва иммун тизими орқали бошқариладиган гомеостазда ўзининг ауто-, пара- ва эндокрин хусусияти билан иштирок этади. Адипоцитлар гипертрофияси ёғ тўқимасини қон билан таъминланишини бузилиши ва гипоксия жараёни билан ҳамоҳанг кечади. Гипоксия жараёни қатор иммун тизими хужайраларини фаоллашишига сабаб бўлади [16, 18, 19]. Ёғ тўқимасидаги иммун хужайраларнинг аксарияти макрофаглардан иборат бўлиб, физиологик ҳолатларда улар лейкоцитларнинг 5-10%ни ташкил этади. Семизликда эса макрофагларнинг сони 50%гача ошади. Улар ангиогенез жараёни ва ЭЦМнинг таркибий қисмларини меъёрий фаолиятида бевосита иштирок этиб, унинг эластиклик ҳусусияти сақланишини таъминлайди. Ёғ тўқимасида гипоксик ҳолатни давом этиши адипоцитларни ишемик некрози ва апоптозига сабаб бўлади. Нобуд бўлган адипоцитлар кўплаб тиргак макрофаглари, Т- ва В-лимфоид хужайралар билан қамраб олинади. Ўтказилган тадқиқотларда ҳар бир килограмм ортиқча ёғ тўқимасида 30 миллионга яқин макрофаглар тўпланиши, улар ёғ тўқимасида яллиғланиш олди цитокинлари ишлаб чиқарилишини кескин ошишига сабабчи эканлиги аниқланган [15, 25]. Иммун хужайралар яллиғланиш олди цитокинлари ва иммуноглобулин G ҳосил бўлишини кучайтиради. Ёғ тўқимасида иммун жавоб шаклланиши ва метаболик гомеостаз таъминланишида Toll-симон (TLRs, инглизча, Toll-like receptors, немисча, toll - ажойиб) рецепторлар муҳим ўрин тутади. Инсон организмида ушбу рецепторларнинг 10 га яқин тури аниқланган бўлиб, улардан фақат TLR-4 рецепторларини хусусиятлари чуқурроқ ўрганилган. TLR-4 рецепторлари макрофагларнинг қобиғида жойлашган бўлиб, уларни яллиғланиш медиаторлари томонидан қўзғатилиши фиброгенез жараёнини фаоллаштиради ва оқибатда ортиқча коллагенлар ҳосил бўлиши кучайиб, ёғ тўқимасининг эгилувчанлиги кескин пасаяди. Зич ўраб олинган адипоцитларда механик стресс ривожланиб, унга жавобан яллиғланиш олди цитокинлари ишлаб чиқарилиши кучаяди. Шунингдек, ЭЦМ фибрози адипоцитлар томонидан липидлар захираси шакллантирилишига тўсқинлик қилиб, пировард оқибатда ёғ тўқимасининг эктопияси юзага келади [17].

Шунингдек, организмда энергия алмашинуви, адипогенез, липид ва углеводлар метаболизми ҳамда яллиғланиш жараёнларида PPAR- рецепторлар фаол иштирок этади. Улар гормонларнинг ядро рецепторлари ҳисобланиб, кўплаб нейрогормонларни кодловчи генлар экспрессиясини бошқаради [7]. PPAR-рецепторларини альфа (α), бетта (β) ва гамма (γ) типлари фарқланиб, α ва β тип рецепторлар энергия сарфланишида иштирок этса, унинг γ типи ёғ хужайраларини мукаммаллашиши ва етук адипоцитлар ҳосил бўлишини тезлаштириши ҳисобига адипогенезни рағбатлантиради [23]. Ушбу рецепторлар липид алмашинувида иштирок этувчи барча орган ва тўқималар, жумладан жигар, буйрак, ичаклар ва скелет мушакларида жойлашган [23]. PPARγ-рецепторлари адипоцитлар томонидан ёғ кислотасини ўзлаштирилиши ва уни триглицеридлар (ТГ) шаклида ўзида жамғарилишини бошқаради. Улар тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириб, жигар ва скелет мушакларида глюкоза ва липидлар метаболизмини тезлаштиради. Ёғли (юқори қувватга эга) таомлар истеъмол қилиниши ёғ тўқимасида PPARγ-рецепторлари экспрессиясини кучайтириб, глюкозани хужайраларда ўзлаштирилишида бевосита иштирок этади. Шунингдек, PPARγ-рецепторларини фаоллашиши ёғ тўқимасида адипонектин ишлаб чиқарилишига ижобий, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), альфа-ўсма некрози омили (α-ЎНО), эркин ёғ кислоталари синтезига салбий таъсир қилади.

Семизликда фаоллашган иммун жараёнлар юқорида келтирилган рецепторлар билан бир қаторда кўплаб киназалар, жумладан NF-кB (nuclear factor к-light-chain-enhancer of activated B cells), IKK (inhibitor of кB kinase), JNK (c-jun N-terminal kinase) ларни рағбатлантириб, инсулин рецепторларини фосфорланиши ҳамда Glut-4 глюкоза транспортери фаолияти бузилиши, инсулинга резистентлик ривожланишига сабаб бўлади. Семизликда цитокинлар билан бир қаторда эркин ёғ кислоталари ҳам ушбу киназаларни фаоллаштириб, инсулин рецепторларини серинли фосфорланишига сабаб бўлади ва пировард оқибатда инсулиндан рецепторлар орқали тўқималарга маълумот узатилиши бузилади [3,20]. Семизликда нафақат оқ ёғ тўқимаси (ОЁТ), балки ҚЁТда ҳам яллиғланиш жараёни ривожланиб, макрофаглар томонидан α-ЎНО ишлаб чиқарилиши кучаяди, бу эса ҚЁТнинг термоген фаоллиги ҳамда адипоцитлар томонидан глюкозани қамраб олинишини пасайишига олиб келиб, уларни норадреналинга сезгирлигини камайтиради [34].

Юқоридаги ҳолатлар бир қатор ҳамоҳанг жараёнлар - эндотелиал дисфункция, оксидловчи стресс, липидлар метаболизмини бузилиши, инсулинни гепатоцитлар билан боғланиши ва уни жигарда экстракциясини пасайиши, периферик тўқималарни инсулинга сезгирлигини пасайиши, гликонеогенез ва ренин-ангиотензин-альдостерон тизимини фаоллашишига олиб келади [5].

Дарҳақиқат, семизлик муҳим нейроэндокрин жараёнлар оқибатида юзага келади. Ушбу жараён марказий – допамин, серотонин, нейропептид Y ва периферик - лептин, инсулин ҳамда грелин каби биологик фаол моддалар иштирокида бошқарилади.

Допамин марказий асаб тизимининг муҳим нейромедиаторларидан бири бўлиб, унинг таъсири тирозингидроксилаза, пре- ва постсинаптик (D1-5 тип) допамин рецепторлари, пресинаптик допамин транспортерлар томонидан амалга оширилади. Ушбу омиллардан бирининг фаолияти бузилиши морбид семизлик ривожланишига олиб келади. Ўтказилган экспериментал тадқиқотларда семизликда қон зардобидаги допамин миқдори юқори бўлиши, D2-D4 тип рецепторларининг сони ва фаоллиги эса пасайганлиги ҳамда допаминни қайта қамраб олиниши секинлашганлиги аниқланган. Бу эса тўқлик ҳиссини кеч шаклланиши ва патологик (компульсив) кўп таом истеъмол қилинишига сабаб бўлади.

Серотонин ҳам иштаҳа ва кайфиятни бошқаришда иштирок этадиган эндоген медиаторлардан бири бўлиб, у тўқима, семиз хужайра ва тромбоцитларда ишлаб чиқарилади. Серотонинергик нейронлар асосан мия ўзани - кўприк ва чок ядроларида жойлашган. Серотониннинг энг юқори миқдори эпифизда аниқланган бўлиб, у мелатонин биосинтези учун ўтмишдош ҳисобланади. Серотониннинг бош миядаги миқдори ошқозон-ичак трактида ишлаб чиқарилган серотинин миқдоридан фарқ қилади. Чунки, периферик серотонин гематоэнцефалик барьердан ўта олмайди. Серотонин овқат маҳсулотлари билан организмга тушган триптофан аминокислотаси гидроксидланишидан ҳосил бўлади. У ўз таъсирини 14 га яқин рецепторлар орқали амалга оширади, бироқ улардан фақат 5-НТ2С, 5-НТ1А, 5-НТ2В, 5-НТ6 рецепторлар семизлик юзага келишида қатнашади. Шунингдек, унинг асосий таъсир нуқтаси меланокортин тизими ҳисобланади. Ошқозон-ичак тизимида ишлаб чиқарилган серотонин энергетик мувозанатни таъминлашда иштирок этиб, у ошқозон-ичак тизими моторикаси, ошқозонда хлорид кислотаси ва ўн икки бармоқли ичакда бикарбонатлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради, шунингдек, шиллиқ ва шиллиқ ости қаватда қатор жараёнларда иштирок этиб, таъм билиш ҳиссини шакллантиради. Тажриба модулларида серотонин миқдорини пасайиши билан ТВИ тескари корреляцион боғлиқлиги аниқланган. Бош миядаги серотинин тўқлик ҳисси шаклланишида иштирок этиб, унинг миқдорини камайиши ушбу ҳиссиётни кеч шаклланиши, натижада кўп таом истеъмол қилиниши ҳамда семизлик ривожланишига сабаб бўлади.

Лептин - альфа-спирал оқсиллар гуруҳига кирувчи 167 та аминокислотадан ташкил топган мономер оқсил бўлиб, асосан тери ости ёғ тўқимаси (ТЁТ), қисман ВЁТдаги адипоцитлар томонидан ишлаб чиқилади. Лептин секрецияси инсулин, глюкокортикостероид ва α-ЎНО таъсирида кучайиб, β3-адренергик фаоллик, эстероген, андроген ва ўсиш гормонлари, эркин ёғ кислотаси, грелин таъсирида пасаяди. Ҳар қандай гормон сингари лептин ҳам ўз таъсирини рецепторлар орқали амалга оширади. Улар асосан гипоталамус, жигар, буйрак усти ва ошқозон ости бези, томирлар эндотелийси, Т-лимфоцитлар ҳамда ёғ тўқимасида жойлашган [8]. Физиологик ҳолатларда лептин ушбу рецепторлар, асосан гипоталамуснинг медиобазал қисмидаги ядроларга таъсир қилиб, иштаҳани пасайтиради ва энергия сарфланиши билан боғлиқ қатор жараёнлар, жумладан углевод ва липидлар метаболизмини кучайтиради. Хусусан, лептин тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши ҳисобига углевод алмашинуви, ТГларни ёғ тўқимасидан элиминацияси ва липидлар оксидланишини кучайтириши ҳамда липогенез жараёнини супрессияси орқали липид алмашинувига таъсир қилади [4].

Шунингдек, адабиётларда лептин ва инсулиннинг ўзаро ҳамкорликдаги таъсири тўғрисида маълумотлар мавжуд бўлиб, лептин глюконеогенез ва инсулин синтези ҳамда секрециясини камайтириб, турли хил тўқималарни унга бўлган сезгирлигини оширади ва аксинча, инсулин лептин синтези ва секрециясини рағбатлантиради [4]. Ушбу жараёнлар аутокрин ва марказий даражада бошқарилади. Проопиомеланокортинни экспрессияловчи нейронларга лептин ва инсулинни ўзаро ҳамкорликдаги таъсири ҳисобига глюкоза гомеостази таъминланади. Бундан ташқари, лептин ўзининг марказдан таъсирини гонадотропин-рилизинг-гормон синтезини рағбатлантириши ва гипоталамуснинг овқатланиш хулқини назорат қилувчи бошқа нейронлари орқали ҳам амалга оширади. У организмда иммун тизими хужайраларини пролиферацияси ва фаоллигини ошириши, циклооксигеназа-2 ва азот оксиди (NO-синтаза)ни рағбатлантириши ҳисобига кўплаб касалликлар, жумладан семизлик ва қандли диабет касаллигини патогенезида муҳим ўрин тутадиган симиллаб кечувчи яллиғланиш жараёнлари юзага келишида иштирок этади [4, 13].

Инсон организмида овқатланиш хулқи шаклланишида муҳим ўрин тутадиган гормонлардан яна бири - бу грелиндир. Грелин асосан ошқозоннинг туб қисми шиллиқ қаватида P/D1 - хужайраларида ишлаб чиқарилади. Шунингдек, у ошқозон ости безининг Лангерганс ороллари эпсилон (ε) хужайраси, гипофиз, буйрак, ўпка, йўлдош, юрак-қон томир тизимида ҳам ишлаб чиқарилиши мумкин. Грелинни ацилгрелин ва дезацилгрелин шакллари фарқланиб, семизликда асосан ацилгрелиннинг миқдори қисқа вақтли очликда ошади, постпрандиал даврда эса ҳар иккаласи ҳам пасаяди. Унинг қон зардобидаги миқдори ТВИ билан тескари корреляцион боғлиқ. Грелин энергетик гомеостаз ва иштаҳани бошқариш билан бир қаторда организмдаги кўплаб жараёнларда, хусусан овқат ҳазм қилиш, юрак-қон томир, асаб ва иммун тизимлари фаолияти ҳамда хужайра ўсиш жараёнида иштирок этадиган қатор нейрогормонлар синтезида ҳам иштирок этади [2]. Грелин гипоталамусдаги AgRP (инглизча, Agouti - related protein) ва NPY (инглизча, Neuropeptide Y) орексиген нейронларни қўзғатиши ва анорексиген нейронлар фаоллигини пасайтириши ҳисобига очлик ҳиссини шакллантиради, шунингдек, у овқат ҳазм қилиш ферментлари ҳамда хлорид кислота ишлаб чиқарилиши ва ичак перисталтикасини кучайтириб, глюкоза метаболизмини бошқаришда тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши билан иштирок этади. Грелин қон томирлари эндотелийсига таъсир қилиб, NO ишлаб чиқарилишини оширади ва эндотелин-1 синтезини пасайтиради. У ўсиш гормонларига таъсир қилиб, суяк, мушак ва ёғ тўқималарида хужайраларнинг мукаммаллашишини тезлаштиради. Грелин липогенезни кучайтиради ва липидлар оксидланишини камайтиради [7].

Резистин ОЁТда ишлаб чиқариладиган адипокин бўлиб, унинг қон зардобидаги миқдори ТВИ даражаси, бел ҳажми ўлчами ва ёшга бевосита боғлиқ. Ушбу гормоннинг миқдори адипоцитлар гипертрофияси билан ҳамоҳанг бўлиб, унинг қон зардобидаги миқдори сурункали равишда қувватга бой таомлар истеъмол қилинганда ошади ва ушбу ҳолат кўпинча тўқималарнинг инсулинга сезгирлигини пасайиши билан бирга кечади. У қатор патологиялар, жумладан яллиғланиш, эндотелий дисфункцияси, тромб ҳосил бўлиши жараёнида иштирок этиб, эндотелин-1 ишлаб чиқарилишини фаоллаштириши, эндотелиал NO-синтаза экспрессиясини пасайтириши, эндотелиоцитларга молекулаларни ёпишиши ва яллиғланиш олди цитокинлари синтезини кучайтириши ҳамда паст зичликда липопротеидлар шаклланишига рағбатлантирувчи таъсири ҳисобига юрак-қон томир касалликлари, хусусан, тож томирлари атеросклерозини авж олиб боришини таъминлайди ва турли кардиометаболик нохуш асоратлар ривожланиши хавфидан дарак беради [28].

Инсон организмидаги геномни текшириш нафақат ген, балки кўплаб касалликларни эрта, клиник белгилари намоён бўлгунга қадар аниқлаш имкониятини яратади [9,10]. Дарҳақиқат, семизлик юзага келиши ва ривожланиб боришида организмнинг генетик мойиллиги, эпигенетика, метагеномика ва атроф-муҳитнинг турли омиллари муҳим ўрин тутади. Ўтказилган тадқиқотларда ТВИнинг ўзгариши 50-70% ҳолатларда генетик омилларга боғлиқлиги аниқланган. Шунингдек, ТВИ билан бир қаторда овқатланиш хулқи, овқат маҳсулотларини танланиши, очлик ва тўқлик ҳиссини шаклланиши ҳамда энергия сарфланишига оид бир қатор жараёнлар бевосита наслий омилларга боғлиқ [21, 24, 32].

Ҳозирги кунда жуда кўплаб тадқиқотларда ортиқча тана вазни ва семизлик ривожланишига сабабчи генларни метаболик синдромнинг турли белгилари билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилмоқда. Семизлик гетероген касаллик бўлиб, унинг юзага келишида генетик ва ташқи муҳит омиллари ҳамда уларнинг ўзаро таъсири муҳим аҳамият касб этади [31].

Маълумки, PPAR-рецепторлари экспрессиясини кодловчи ген (PPARG) мутацияси семизлик ривожланиши ва ёғ тўқимасидаги метаболик жараёнлар бузилишида муҳим аҳамият касб этади. PPARG гени 9 та экзон ва 8 та интрондан ташкил топган бўлиб, 3p25 хромосомада жойлашган. У PPARG оқсили сентезини кодлайди. Ушбу оқсилни 2 та: PPARG1 ва PPARG2 изошакли фарқланади. PPARG1 деярли организмнинг барча тўқимаси, PPARG2 эса асосан ёғ тўқимасида экспрессияланади. PPARG оқсилини фаоллашиши адипоцитлар мукамаллашишига сабаб бўлиб, адипогенезни кучайтиради. У макрофагларда яллиғланиш олди цитокинлари синтезини пасайтириб, тўқималарни инсулинга сезгирлигини оширади, жигар ва скелет мушакларида глюкоза ва липидлар метаболизмида иштирок этади. PPARG гени мутацияларидан бири Pro12Ala (rs1801282) ҳисобланиб, унинг таъсирида организмда энергетик ва ёғ алмашинуви ҳамда тўқималарни инсулинга бўлган сезгирлигини бошқарувчи лептин, резистин ва пептид гормонларнинг транскрипцион фаоллиги пасаяди. Тадқиқотларда ушбу полиморфизмни Ala аллели метаболик синдром ривожланишига протектив, Pro аллели ва Pro/Pro генотипи агрессив таъсир қилиши қайд этилган. Шунингдек, ўтказилган 22 та тадқиқотларнинг мета-тахлилига кўра, Ala/Ala гомозигота ташувчиларда юрак ишемик касаллиги ривожланиш ҳавфи юқори бўлиши таъкидланган.

Сўнгги йилларда PPAR-рецепторларини фаоллаштирадиган 1А коактиватор (PPARGC1A) генининг Gly482Ser (rs8192678) полиморфизмини ортиқча тана вазни ва семизлик билан ўзаро боғлиқлиги қатор илмий тадқиқотларда ўрганилган [14]. Ушбу ген 4p15.1 хромосомада жойлашган бўлиб, унинг асосий (G) ва минор (A) аллеллари фарқланади. Ушбу бир нуклеотидли полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) ўз таъсирини PPARγ – рецепторлари орқали амалга оширади.

PPARGC1Aнинг Gly482Ser полиморфизми липидлар алмашинуви, жумладан скелет мушаклари ва жигарда липидлар метаболизмида бевосита иштирок этади. PPARGC1A жигарда ТГ миқдорини камайтирадиган фарнезоид X-рецептор (FXR)ни фаоллаштириб, гепатоцитларнинг 4α (HNF4α) ядро рецепторлари билан ҳамкорликда ТГ ва паст зичликдаги липопротеинлар метаболизмига жавобгар бўлган аполипопротеин синтезини кучайтиради. Бундан ташқари PPARGC1A скелет мушаклари ва ошқозон ости бези бета-хужайраларига глюкозани ташилишини таъминлаб, холестерин метаболизмида иштирок этувчи ферментни кодловчи холестерин-7-α-гидроксилаза (CYP7A1) гени экспрессиясини кучайтиради.

PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизми организмда ёғ тўқимаси ҳажмини ортиши ва эктопияси ҳамда ТВИ ошиши, гиперинсулинемия ва инсулинга резистентлик ривожланишига сабаб бўлади [36]. Европоид ирқига мансуб аҳолида ушбу полиморфизмни қандли диабет билан касалланган беморларда ТВИни ошиши билан боғлиқлиги топилган. Бироқ, Данияликларда унинг минор аллелини метаболик синдром (МС) ва АГ билан ёки ҳиндларда ёғ тўқимасини ҳажми билан боғлиқлиги аниқланмаган [35]. Баъзи тадқиқотларда эса Gly482Ser полиморфизмнинг минор аллели ёшлар ва ўрта ёшдаги ҳамда қандли диабет хасталиги мавжуд эркакларда артериал қон босимини юқори бўлиши билан боғлиқлиги қайд этилган [14].

Турли миллатларда PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини липид метаболизми билан боғлиқлиги бир биридан фарқланади. Gly482Ser аллелни ташувчи европеоид популяцияда глюкоза юкламасидан сўнг этерификацияланмаган ёғ кислоталарини клиренси пасайганлиги кузатилган бўлса, Яқин шарқ вакиллари орасида ушбу аллелнинг ёввойи типини ташувчиларда умумий холестерин ва паст зичликдаги липопротеинлар миқдори юқорилиги аниқланган. Курд-эрон популяциясидаги GA+AA генотипини ташувчи қон зардобидаги глюкоза миқдори меъёрида бўлган шахсларда GG генотипини сақловчиларга нисбатан юқори зичликдаги липопротеинлар миқдори пастлиги аниқланган. Мексика популяцияда Gly482Ser нинг ёввойи генотипини ташувчиларда ТГ миқдори юқорилиги қайд этилган бўлса, бошқа тадқиқотларда эса ушбу генотип билан турли гуруҳларда липид профили ўртасида боғлиқлик аниқланмаган. Яна бир гуруҳ тадқиқотларда ушбу бир нуклеотидли полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) SNP нинг минор аллели 2 тур қандли диабет, семизлик [30,36], инсулинга резистентлик ва бета-хужайралар фаолиятини пасайиши билан ҳамоҳанглиги қайд этилган бўлса, бошқа бир тадқиқотда унинг минор (Ser) аллели семизлик ва унга боғлиқ касалликлар юзага келишида протектив, асосий (Gly) аллел эса салбий таъсир самарасига эгалиги қайд этилган. Ўтказилган тадқиқотлар хулосаси бир-бирига қарама-қарши бўлиб, PPARGC1A генининг Gly482Ser полиморфизмини семизлик ва метаболик синдром билан боғлиқлиги тўғрисида ягона хулоса чиқариш қийин. Ушбу ҳолат тадқиқотга жалб этилган миллат ва ирқ вакиллари геномининг ўзига ҳослиги, уларнинг турмуш тарзи ва гендер фарқланиши, географик иқлим шароитига боғлиқ бўлиши мумкин. Шу муносабат билан ўзбек миллатига мансуб аҳоли орасида ушбу ген полиморфизмларини ТВИни ошиши, семизлик ва метаболик синдром билан боғлиқлигини ўрганиш, уларни касаллик кечиши ҳамда нохуш асоратлар ривожланишидаги аҳамиятини ёритиш семизлик ва унга боғлиқ патологик оғишларни персоналлаштирилган профилактикасини таъминлашда янги истиқболлар очади.

Семизлик ҳамда унинг асоратлари ривожланишида организмдаги лептин миқдори ва унинг таъсирини амалга оширувчи рецепторлар экспрессияси муҳим аҳамият касб этади.

Лептин (16 кДа вазнга эга) оқсили 164 та аминокислотадан ташкил топган бўлиб, ОЁТда ишлаб чиқилади. Ўтказилган тадқиқотларда лептин нафақат семизлик, балки симпатик асаб тизимини фаоллаштириши ҳисобига турли юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК), жумладан юрак ишемик касаллиги, артериал гипертензия, буйраклар зарарланишига олиб келиши исботланган. Ўтказилган қатор тадқиқотларда семизлик ва метаболик синдром аниқланган беморларнинг қон зардобида лептин миқдорини юқорилиги қайд этилган. Физиологик ҳолатларда бундай ўзгариш иштаҳани пасайтириб, тўқималарни инсулинга сезгирлигини ошириши, инсулинга резистентликни бартараф этиши, ёғ кислоталарини парчаланиши ҳисобига ТВИни меъёрида сақланишини таъминлаш лозим. Бироқ, семизликда лептин ва унинг рецепторларини кодловчи генлар (LEP ва LEPR генлари) мутацияси лептин миқдорини ошиши, унинг таъсирини амалга оширувчи рецепторлар экспрессиясини камайиши ёки унинг хусусиятини ўзгариши олиб келиб, лептинга резистентлик ҳолати ривожланишига сабаб бўлади.

Лептин гени (LEP) 7q31.3 хромосомада жойлашган бўлиб, 3 та интрон ва экзондан иборат. SNP - G2548A (rs7799039) унинг энг кўп тарқалган полиморфизмларидан бири бўлиб, у ушбу нуклеотиднинг 2548 ҳолатида гуанин аминокислотасини аденинга алмашиши ҳисобига ҳосил бўлади. Ўтказилган қатор тадқиқотларда ушбу SNPни қон зардобидаги лептин миқдорини ошиши, метаболик синдром, артериал гипертензия ва семизлик билан мусбат корреляцион боғлиқлиги қайд этилган.

Mammes O. ва ҳаммуаллифлар (2000) ҳамда Hoffstedt J. ва ҳаммуаллифлар (2002) LEP G2548A полиморфизмини лептин секрециясини кучайтириши ва ТВИ ошиши билан ҳамоҳанглигини қайд этишган. Худди шундай боғлиқлик европалик ва тайванликлар орасида топилган.

Boumaiza I. ва ҳаммуаллифлар (2012) тунис аҳолиси орасида, Hinuy H.M. ва ҳаммуаллифлар (2010) эса бразилияликлар орасида LEP G2548A ва LEPR Q223R полиморфизмларини метаболик синдром ҳамда семизлик билан боғлиқлигини аниқлаган.

Шунингдек, бир нечта тадқиқотларда LEP G2548A полиморфизмини II тур қандли диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлиги қайд этилган. Бироқ, LEP G2548A полиморфизмини семизлик ва унинг асоратлари билан боғлиқлигини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар хулосаси бир-биридан кескин фарқ қилади. Кашмир популяциясида ўтказилган тадқиқотда LEP G2548A SNP ни GA + AA генотиплари семизлик ва қандли диабет билан ҳасталанган беморларда GG генотипга нисбатан (мос равишда 69,7 га қарши 29,4%, P<0,00001) кўпроқ учраганлиги қайд этилган бўлса, хитойликларда ҳам худди шундай беморларда AA генотипи кўп учраши хулоса қилинган. Roszkowska-Gancarz M. ва хаммуаллифлар (2014) ушбу полиморфизмнинг GG генотипини соғлом назорат гуруҳида кўпроқ учраганлигини қайд этган. Aboelros S.A. ва ҳаммуаллифлар ўтказган тадқиқотда мисрликлар популяциясида GA ва AA генотиплари семизлик аниқланган беморларда GG генотипга нисбатан кўпроқ учраши (мос равишда 9 ва 32 баробар) ва бу ҳолат яллиғланиш, ТГемия, дислипидемия ва ЮҚТК ривожланиши ҳавфини ошириши қайд этилган. Ушбу хулоса бошқа бир нечта тадқиқотларда маъқулланган. Худди шу каби хулосалар европаликлар, тайванликлар, бразилиялик аёллар ва финландиялик эркаклар орасида ўтказилган тадқиқотларда келтирилган. Yadav A. ва ҳаммуаллифлар (2013) ўтказган тадқиқотда LEP G2548A SNP семизликда нафақат лептинга резистентлик чақириши, балки инсулинга резистентлик ҳолати, дислипидемия ва атеросклероз жараёнлари билан ҳамоҳанг кечишини қайд этган.

Лептиннинг таъсири лептин рецепторларининг экспрессияси орқали бошқарилиб, уни кодловчи LEPR гени 1-хромосома (1p31.3) да жойлашган [26]. У жигар, ошқозон ости бези ва оғиз бўшлиғида экспрессиялансада, ўз вазифасини асосан гипоталамусда амалга оширади. Лептин рецепторининг 6 та изошакли фарқланиб, уларни барчасини LEPR гени кодлайди. LEPR генини энг кўп тарқалган мутацияларидан бири геннинг 668 ҳолатида аденинни гуанин билан алмашиниши (A668G, rs1137101) ҳисобига 1165 та аминокислотадан иборат оқсил - лептин рецепторини 223 ҳолатида глутамин ўрнини аргинин (Gln223Arg, Q223R) эгаллайди ва у лептин рецепторлари ҳусусиятини патологик ўзгаришига олиб келади.

Ўтказилган тадқиқотларда Gln223Arg полиморфизмини лептинга резистентлик, семизлик, II тип қандли диабет ва уларнинг асоратларини юзага келиши билан боғлиқлиги қайд этилган [11]. Shi X.H. ва ҳаммуаллифлар (2012) ҳамда Radhika B. ва ҳаммуаллифлар (2020) LEPR Gln223Arg полиморфизмини қандли диабет ва метаболик синдром билан боғлиқлигини аниқлаган бўлса, Pena G.G. ва ҳаммуаллифлар (2013) ушбу полиморфизмни бразилиялик популяцияда қон зардобидаги глюкоза миқдорини ошиши билан мусбат корреляцион боғлиқлигини топган.

Ягода А.В. ва ҳаммуаллифлар (2019) ўтказган тадқиқотда Arg223Arg гомозигот генотипи семизлик билан ҳамоҳанглигини аниқлаган. Бунда Arg223Arg гомозигот гентип сақловчиларда қон зардобидаги лептин миқдори Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларга нисбатан камлиги қайд этилган. Ушбу SNPнинг Arg аллели европа популяциясида 32% дан 58% гача тарқалган. Россия Федерациясининг Санкт-Петербург шаҳрида яшовчи аҳоли орасида семизлик аниқланган беморларнинг 44%да Arg аллелини ташувчанлик қайд этилган бўлса, ушбу кўрсаткич умумий популяцияда 40% ни ташкил этган. Шунингдек, ушбу тадқиқотда Arg223 аллели гомозигот ҳолатида ТВИ юқори ва семизлик мавжуд беморларда соғлом шахсларга нисбатан кўпроқ учраши асослаб кўрсатилган. Бошқа бир тадқиқотда Gln223Gln и Gln223Arg генотипларини ташувчиларда метаболик синдром ривожланиш ҳавфи юқорилиги таъкидланган, шу билан бир қаторда Тинч океани ороллларида яшовчи аҳоли орасида Arg аллели протектив таъсир самарасига эгалиги қайд этилган. А.В. Морозова ва ҳаммуаллифлар (2014) 223Gln аллелини ташувчи аёлларда стеатогепатит ривожланиши эҳтимоли юқорилигини аниқлаган. Бразилиялик популяцияда Gln223Arg полиморфизмини қон зардобида ТГ, паст зичликдаги липопротеин, глюкоза, инсулинлар миқдорини юқори бўлиши ва инсулинга резистентлик ҳолати билан ҳамоҳанглиги аниқланган бўлса, Gln223 аллели Мексикаликлар орасида овқатланиш рационида тўйинган ёғ кислоталарини миқдори юқори бўлган аҳоли тоифасида кўп учраши қайд этилган. Туркиялик тадқиқотчилар эса LEPR генининг Q223R полиморфизмини LEP генини A2548G полиморфизми билан биргаликда учраши катта ёшдагиларда семизлик юзага келишига сабаб бўлишини таъкидлашган.

Бугунги кунда ортиқча тана вазни шаклланиши ва семизлик ривожланишида бир нечта генлар полиморфизмлари иштирок этиши эътироф этилмоқда. Бироқ, уларни турли миллат ва ирқ вакиллари орасида учраши ҳамда семизлик билан бевосита боғлиқлиги тўғрисидаги маълумотлар бир биридан кескин фарқланади. Ушбу ҳолат тадқиқот дизайни, географик иқлим шароити, аҳолининг овқатланиш ҳулқи ва маданиятига бевосита боғлиқ бўлиши мумкин.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, ДНК - бу тақдир эмас. Шундай экан, ўзбек миллатига мансуб аёллар орасида ушбу номзод генлар полиморфизмлари тарқалганлигини ўрганиш, семизлик ва унинг оқибатлари билан ҳамоҳанг аллел ҳамда генотипларни аниқлаш, аҳолини соғлом турмуш тарзи ва овқатланиш маданиятига риоя қилишга ундаш турли касалликлар қатори семизлик ривожланишини олдини олишда муҳим ҳисобланади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Брель Н.К., Коков А.Н., Груздева О.В. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т.15. - №4. 3 – 8 б. doi:10.14341/OMET9510.

2. Груздева О.В., Бородкина Д.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Грелин физиология и патофизиология: в центре внимания сердечно-сосудистая система // Кардиология. - 2019. - №59(3). 60 – 67 б.

3. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишене 1 для новых лекарственных средств. // Сахарный диабет. - 2018. - Т. 21. - №5. 364 – 375 б. doi: https: //doi. org / 10.14341/DM9730.

4. Иевлева К.Д., Данусевич И.Н., Сутурина Л.В. Роль лептина и ядерного рецептора PPARγ в патогенезе синдрома поликистоза яичников // Проблемы эндокринологии. - 2020. -Т.66. - №6. 74 – 80 б. doi: https://doi. org/10.14341/probl12620.

5. Ковесди К.П., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии // Клин. нефрология. - 2017. № 1. 3-11 б.

6. Когривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. - 2017. - Т.14. - №.3 3 – 10 б. doi: 10.14341/OMET201733-10.

7. Логинова О.А., Орлова Е.Г., Ширшев С.В. Физиологические эффекты грелина // Вестник Пермского университета Сер. Биология. - 2018. №4. - 443 – 453 б.

8.Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционировании организмов живой природы // Окружающая среда и энерговедение. – 2019. - №2. – 55 – 82 б.

9. Гадаев А.Г., Курбанов А.К., Туракулов Р.И. Сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишида ренин – ангиотензин - альдостерон тизими генлар полиморфизмини аҳамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали. - 2019. - Том №1. - 43 – 47 б.

10. Қурбонов А.К. Сурункали юрак етишмовчилигини турли гемодинамик фенотиплари ривожланишининг айрим патогенетик механизмларини баҳолаш ва унда даволашни муқобиллаштириш //14.00.06 - тиббиёт фанлари доктори диссертацияси автореферати.-Тошкент, -2020- 61 б.

11. Abizaid A., Hougland J. Ghrelin signaling: GOAT and GHS-R1a take a LEAP in complexity // Trends Endocrinol. Metab. – 2020. – Vol. 31. – P. 107–117. https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.006.

12. Aboelros S.A., Nassar A.M., Elshabrawy M.M. et al. Association of Leptin Gene G2548A Polymorphism and Leptin Resistance with Insulin Resistance and Obesity among Egyptians // Suez Canal University Medical Journal. – 2017. - Vol. 20 (2). – P. 142 – 152.

13. Becerril S., Rodríguez A., Catalán V. et al. Functional Relationship between Leptin and Nitric Oxide in Metabolism. // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(9). – P. 21 - 29. doi: https://doi.org/10.3390/nu11092129.

14. Bhatta P. et al. Meta - analysis demonstrates Gly482Ser variant of PPARGC1A is associated with components of metabolic syndrome within Asian populationsю // Genomics. – 2020. - Vol. 112. – P. 1795 - 1803.

15. Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. // J Clin Invest. – 2017. Vol. 127 (1). – P. 74 - 82. doi: https: //doi.org/10.1172/JCI88883.

16. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses’ Health Study): 30 year followup from a prospective cohort study // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2018. – Vol. 6. – P. 714 – 724.

17. Gancheva S., Jelenik T., Alvarez-Hernandez E., Roden M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. // Physiol Rev. - 2018. - Vol. 98 (3). - P.1371-1415. doi: https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2017.

18. Ghaben A.L., Scherer P.E. Adipogenesis and metabolic health. // Nat Rev Mol Cell Biol. - 2019. – Vol. 20. – P. 242 – 258.

19. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. // Nat Rev Nephrol. – 2019. – Vol.15. – P. 367 – 385.

20. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. // Nature. – 2017. – Vol. 542(7640). – P. 177 - 185. doi: https://doi.org/10.1038/nature21363.

21. Jiang L., Penney K.L., Giovannucci E., Kraft P., Wilson K.M. A genome - wide association study of energy intake and expenditure. // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(8). - e 0201555. doi: 10.1371/journal.pone.0201555.

22. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129 (10). – P. 3990 - 4000. doi: https://doi.org/10.1172/jci129187.

23. Kurowska P., Chmielinska J., Ptak A., Rak A. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors is regulated by gonadotropins and steroid hormones in in vitro porcine ovarian follicles. // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2017. – Vol. 68(6). – P. 823 - 832.

24. Loos R.J. The genetics of adiposity. // Curr Opin Genet Dev. – 2018. – Vol. 50. – P. 86.

25. Liu R., Nikolajczyk B.S. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. // Front Immunol. – 2019. №10. – P.1587. doi: https: //doi.org /10.3389 /fimmu. 2019. 01587.

26. Li Y.Y., Wang H., Yang X.X., Wu J.J., Geng H.Y., Kim H.J., Yang Z.J. et al. LEPR gene Gln223Arg polymorphism and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 3,367 subjects // Oncotarget. - 2017. - Vol. 8(37). - P. 61927 - 61934.

27. Mazurina N.V., Ershova E.V., Troshina E.A., Senyushkina E.S., Tulpakov A.N., Ioutsi V.A. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence // Meditsinsky Sovet. – 2019. - №4. - C.70 - 77. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77.

28. Menzaghi C., Marucci A., Antonucci A., Bonis C.D., Moreno L.O., Salvemini L., Copetti M., Trischitta V., Paola R.D. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. // Sci. Rep. - 2017. - vol.7. - P. 44337.

29. Messina G., Valenzano A., Moscatelli F. et al. Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue. // Front Physiol. – 2017. - №8. 137. doi: 10.3389/fphys. 2017. 00137.

30. Myles S., Lea R.A., Ohashi J. et all. Testing the thrifty gene hypothesis: the Gly482Ser variant in PPARGC1A is associated with BMI in Tongans. // BMC Med. Genet. – 2011. – Vol. 12 (10). https: //doi. org/10.1186/1471-2350-12-10.

31. Nirmala A., Reddy B. M., Reddy. Genetics of human obesity: an overview // International Journal of Human Genetics. – 2008. - Vol. 8 (1-2). – P. 217 - 226.

32. Robino A., Concas M.P., Catamo E., Gasparini P. A Brief Review of Genetic Approaches to the Study of Food Preferences: Current Knowledge and Future Directions. // Nutrients. – 2019. – Vol. 11(8). – P. 17 - 35.

33. Steinert R.E., Feinle-Bisset C., Asarian L. et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3–36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. // Physiological reviews. - 2017. - Vol. 97 (1). - P. 411 - 463. DOI: 10.1152/physrev.00031.2014.

34. Villarroya F., Cereijo R., Gavalda-Navarro A. et al. Inflammation of brown / beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. // J Intern Med. – 2018. – Vol. 284 (5). – P. 492 - 504. doi: https: // doi.org/10.1111/ joim.12803.

35. Vimaleswaren K.S., Luan J.A., Anderson G. et all. The Gly482 genotype at the PPARGC1a gene and elevated blood pressure: a meta-analysis involving 13949 individuals. // J. Appl. Physiol. – 2019. – Vol. 105 (4). – P. 1532 - 1513.

36. Weng S.W., Lin T.K., Wang P.W., Chen I.Y., Lee H.C., Chen S.D., Chuang Y.C., Liou C.W. Gly482Ser Polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 alpha gene is associated with oxidative stress and abdominal obesity. // Metabolism. – 2019. - Vol. 59 (4). – P. 581 - 586.

---

**УДК: 616.33/34-006.06.089.197.4-071(04)**

# ФЕРМЕРЛИК БИЛАН ШУҒУЛАНУВЧИ ПОПУЛЯЦИЯДА АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ КЕЛИБ ЧИҚИШИНИНГ МАТЕМАТИК МОДЕЛИ, БАРВАҚТ АНИҚЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ АЛГОРИТМИ

Мамасолиев Н.С., Нишонова Н.А., Қаландаров Д.Қ., Якуббекова М.К.
Андижон давлат тиббиёт институти

*РЕЗЮМЕ*

*Авторами по результатам исследования разработана и внедрена математическая модель, ранняя диагностика и алгоритм профилактики артериальной гипертензии у популяции, занимающейся фермерской деятельностью. В нём создана совершенствованная система, которая полностью обеспечит раннюю диагностику и контроль АГ. Данная система повышает результативность практической деятельности с 50,0% (при привлечении населения к профилактическим программам) до 90% (при обеспечении полного контроля АГ).*

***Ключевые слова:*** *артериальная гипертония (АГ), лёгкая артериальная гипертензия (ЛАГ), факторы риска (ФР), популяция, занимающаяся фермерством (ПЗФД), употребление фруктов и овощей в малом количестве (УФОМК), сахарный диабет 2 типа (СД2), дислипидемия (ДЛП).*

*SUMMARY*

*According to the results of the scientific work, the authors developed a mathematical model of the origin of arterial hypertension in the population engaged in farming, an algorithm for early detection and prevention of arterial hypertension was developed and put into practice. Working in this system increases the effectiveness of practical activities by 50.0% (increasing the involvement of the population in preventive programs) and up to 90% (in fully ensuring the control of AH).*

***Keywords:*** *arterial hypertension (AH), mild arterial hypertension (MAH), risk factors (RF), farming population (FP), the consumption of fruits and vegetables in small quantities (CFVSC), diabetes mellitus type 2 (DM2), dyslipidemia (DLP).*

## МАВЗУСИНИНГ ДОЛЗАРБЛИГИ ВА ЗАРУРАТИ

Бутун дунёда шулар қаторида Ўзбекистонда ҳам, юрак – қон томир касалликлари ва уларнинг хатар омиллари, жумладан артериал гипертонияни (АГ) олдини олиш, назорат қилиш ва даволаш, аҳолининг касалланиши ва эрта (бевақт) ўлимни камайтириш бўйича изчил чора тадбирлар кўрилмоқда. Шу билан бирга, Президент Ш.М. Мирзиёевнинг 18.12.2018 йилдаги №ПП – 4063 Қарорида кўрсатилганидек “Профилактик тадбирларни мувофиқлаштирувчи самарали тизим мавжуд эмас. Халқаро миқёсда тан олинган услублар асосида сурункали ноинфекцион касалликлар ва уларнинг хатар омиллари бўйича мунтазам эпидемиологик текширув ва сўровномаларни ўтказиб туриш тавсия этилади.” [6].

Айниқса, артериал гипертензия профилактикасининг турли аҳоли гуруҳларида кучайтириш замонавий фан учун ўткир эҳтиёж ва зарурият ҳисобланади [1;2]. Чунки у – ҳаётга потенциал хавф солувчи кўп омилли касаллик бўлиб, аҳоли орасида кардиоваскуляр континуум кўпайишига патоген таъсир кўрсатади [3]. 40 ёшдан ўтган аҳолининг 20–25% АГ аниқланмоқда ва охирги 5 йилда унинг тарқалиш частотаси Ўзбекистонда кўпайган [5]. Юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш тизими яратилганлигига қарамасдан, АГнинг аниқланиш суръатлари ортиб бормоқда, шунинг учун эпидемиологик тадқиқотлар натижаларига боглик АГ профилактикаси тадбирларини ишлаб чиқиш талаби дунё кўламида қўйилмоқда [4;9;10]. Ушбу хулосалар ва илмий манбалардаги шу йўналишда ҳали тўлиқ ечими кўринмаётган АГни олдини олишга каратилган мавзулар бизнинг эътиборимизни тортади ҳамда мазкур ишни амалга оширишга туртки бўлди.

## ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Фермерлик фаолияти билан шуғулланувчи аҳоли орасида артериал гипертензия эпидемиологияси ва профилактикаси жиҳатларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот объекти сифатида Фарғона водийсининг Андижон вилояти Пахтаобод туманида фермерлик фаолияти билан шуғулланувчи 2182 аҳоли (1069 эркаклар ва 1113 нафар ≥ 18-70 ёшли аёллар) олинган.

Тадқиқот уч босқичда амалга оширилди: эпидемиологик тадқиқотга тайёргарлик (I босқич), тадқиқотни ўтказиш (II босқич) ва олинган натижаларни таҳлили (III босқич) сўровномали, биокимёвий ва инструментал текширув усуллари қўлланилди. АГни аниқлаш ва баҳолашда Россия (2020) ва Европа (ESC, 2018) кардиологлари жамиятларини тавсифлари мезон қилиб олинди. Фермерлар популяциясида хатар омилларини - дислипидэмия (ДЛП), алкогол истеъмоли, кашандалик (сигарет ёки носвой чекиш), гипергликемия, трофологик статуснинг ўзгариши, гиподинамия, мева ва полиз маҳсулотларини кам истеъмол қилиш ва коморбидликни ташхислаш ҳамда баҳолашда Россия тажрибаси (Countrywide integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme -

CINDI), Россия ва Европа кардиологлари илмий жамиятларининг (2018, 2020) ҳамда Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (2020) тавсиялар қўлланилди. Олинган маълумотларга статистик ишлов беришда Epi Info, R Microsoft office дастурлар жамланмасининг 2021 дастуридан фойдаланилди.

## ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИНИ МУҲОКАМАСИ

Фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида АГ “конструкциясини” яратиш ва уни олдиндан келиб чиқишини прогнозлаш амалиётини такомиллаштириш тадқиқотнинг якуний вазифаларидан бири бўлди. Шу мақсад билан фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида АГ келиб чиқишининг математик модели яратилди (1 – жадвалда унинг моҳияти кўрсатилган).

1 – жадвал ва 1 – расм маълумотларидан келиб чиқадики, фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида артериал гипертензияга сезиларли ҳиссаси билан негатив таъсирни ўтказадиган 16 та хатар омиллари тасдиқланди. Айнан шулар АГ келиб чиқиши, авжланиши ва асоратланишлари хавфини туғдиради ёки қуйидагича оширади:

*1 – жадвал*

**Фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида артериал гипертензия келиб чиқиши хавфининг математик модели**

| № | Статистика кўрсаткичлари АГга алоқадор хатар омиллари (ХО) | ХОни статистик аҳамияти | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Хавф нисбати (RR) | CI 95% | | Хи2 | P |
| | | | min | max | | |
| 1 | Коморбидлик | 3,86 | 2,82 | 5,28 | 504,83 | < 0,05 |
| 2 | Сийдик тош касалликлари | 10,88 | 6,58 | 18,85 | 384,52 | < 0,05 |
| 3 | Гиподинамия | 2,85 | 2,18 | 3,74 | 276,66 | < 0,05 |
| 4 | Ортиқча тана вазни | 3,16 | 2,39 | 4,17 | 343,35 | < 0,05 |
| 5 | Қандли диабет 2 - тури | 11,71 | 6,87 | 21,22 | 236,39 | < 0,05 |
| 6 | Дислипидемия | 10,81 | 6,26 | 20,08 | 200,76 | < 0,05 |
| 7 | Ортиқча туз истъмоли | 2,26 | 1,75 | 2,93 | 157,47 | < 0,05 |
| 8 | Ҳазм аъзолари касал-ри | 16,28 | 7,32 | 37,97 | 122,44 | < 0,05 |
| 9 | Тамаки чекиш | 1,87 | 1,45 | 2,42 | 89,97 | < 0,05 |
| 10 | Аритмия | 13,47 | 5,88 | 34,31 | 84,25 | < 0,05 |
| 11 | Фармакоэпидем. ХО | 1,73 | 1,34 | 2,24 | 69,19 | < 0,05 |
| 12 | Мева – сабзавотнинг кам истеъмоли | 1,65 | 1,27 | 2,13 | 57,59 | < 0,05 |
| 13 | Эркак жинси | 1,29 | 1,00 | 1,66 | 5,19 | < 0,05 |
| 14 | Аёл жинси | 0,78 | 0,60 | 1,00 | 5,19 | < 0,05 |
| 15 | Ирсий мойиллик | 1,22 | 0,93 | 1,59 | 13,32 | < 0,05 |
| 16 | Алкогол истеъмоли | 0,72 | 0,54 | 0,98 | 2,12 | < 0,145 |

1) сезиларли кучли тарзда АГни келтириб чиқарувчи ва/ёки унинг келиб чиқишида ҳиссаси юқори бўлган хатар омиллари – 6 та ва уларнинг статистик/клиник аҳамиятлари ишончли тасдиқланди: • коморбидлик – RR = 3,86; CI = (2,82 – 5,28); Хи$^2$ = 504,83; • гиподинамия – RR = 2,85; CI = (2,18 – 3,74), Хи$^2$ = 276,66; • ортиқча тана вазни – RR = 3,16; CI = (2,37 – 4,17), Хи$^2$ = 343,35; • кандли диабет 2 тури (КД2) – RR = 11,71; CI = (6,87 – 21,22), Хи$^2$ = 236,39; • ДЛП – RR = 10,81; CI = (6,26 – 20,08), Хи$^2$ = 100,76; • СТК (RR = 10,88; CI = (6,58 – 18,85); Хи$^2$ = 384,52 (P< 0,05).

2) Ўрта кучли даражада таъсир этиб фермерлик билан шугулланувчи популяцияда (Фб ШПда) АГ хавфини кучайтирувчи хатар омиллар сифатида ҳам 6 та хатар омиллари ажратилди ва булар “2 – даражада хавф туғдирувчи”лар бўлиб қиёсан (“1 – даражали хатар омилларга (ХОга) солиштирганда”) АГ келиб чиқиш хавфини 2,5 - 8,8 баробар кам туғдириб прогностик аҳамият касб этади. Уларнинг мазкур популяцияда АГга боғлиқликлари ва статистик аҳамияти қуйидагича ифодаланади: • ортиқча туз истеъмолида - RR = 2,26, CI = (1,75 – 2,93), Хи$^2$ = 157,47; • ХАКда - RR = 16,28, CI = (7,32 – 37,97), Хи$^2$ = 122,44; • тамаки чекишда - RR = 1,87, CI = (1,45 – 2,42), Хи$^2$ = 89,97; • аритмияда - RR = 13,47, CI = (5,88 – 34,31), Хи$^2$ = 84,25; • фармакоэпидемиологик хатар омилларида - RR = 1,73, CI = (1,34 – 2,24, Хи$^2$ = 69,19; • мева – сабзавот кам истеъмолида - RR = 1,65, CI = (1,27 – 2,13), Хи$^2$ = 57,59 (P< 0,05).

3) кам даражада АГ келиб чиқиш хавфини туғдирувчи хатар омиллари (“2 – чи даражали ХО”) сифатида, ушбу популяция учун, 4 та омил (эркак жинси, аёл жинси, ирсий мойиллик ва алкогол истеъмоли) тасдиқланди (1 – жадвал ва 1 – расмда келтирилган): • эркак жинсига боғлиқлик статистик сезиларли аҳамияти - RR = 1,29, CI = (1,00 – 1,66), Хи$^2$ = 5,19; • аёл жинсида - RR = 0,78, CI = (0,60 – 1,00), Хи$^2$ = 5,19; • ирсий мойилликда - RR = 1,22, CI = (0,93 – 1,59), Хи$^2$ = 13,32; • алкогол истеъмолида - RR = 0,72, CI = (0,54 – 0,98), Хи$^2$ = 2,12 (P< 0,145).

Ушбу омиллар АГни “чақирувчи таъсирлари” сезиларли, аммо “2 – чи даражали ХО”га қиёслаганда 2,7 - 33 марта кучсиз ифодаланади ёки тасдиқланади. Бу маълумотлар кучли, самарали ва асосли АГ профилактикасини фермерлик меҳнати билан шуғулланувчи аҳолида амалга ошириш учун асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқотда ажратилган етакчи хатар омиллари текширилган аҳолида енгил, ўрта ва оғир АГнинг ривожлпнишида ўз улушини ифодаловчи ҳамда коморбидлик фони ролини акс эттирувчи математик модел яратилди, амалиётга жорий қилинди (2 – жадвалда бу жараён акс эттирилди). Келтирилган таҳлиллар тасдиқлайдики, енгил артериал гипертония (ЕАГ) ривожи ва унинг хавфини оширишда 7 та омил кучли (3 та), ўрта (2 та) ва кучсиз (2 та) таъсирларини ўтказишади ва статистик аҳамият касб этишади.

Сийдик тош касаллиги АГ 1 – чи даражасининг келиб чиқишида ва/ёки унинг ривожланиш хавфини оширишда энг кучли омил сифатида тасдиқланади. Унинг енгил артериал гипертонияга боғликлигини статистик аҳамияти қуйидагича исботланади ва ифодаланади: RR = 19,859, 95% CI = (12,263 – 32,160), Хи$^2$ = 8070000 8888808807,095, 2,12, P< 0,145; 807,095, P = 0,000. Қандли диабет 2 – тури, СТКга қиёсланганда кучли, лекин 5,5 марта паст даражада ЕАГ хавфини оширувчи омил сифатида мазкур популяцияда исботланади [RR = 7,630, 95 CI = (4,844 – 12,017), Хи$^2$ = 146,160; P = 0,000]. Иккинчи даражали аҳамиятга эга бўлиб ЕАГ келиб чиқиш хавфини Фб ШП да кучли оширувчи омил сифатида дислипидемия (ДЛП) тасдиқланади [RR = 11,931, 95% CI = (7,550 – 18,852), Хи$^2$ = 254,129; P = 0,000]. Қиёсан унинг “таъсир кучи 3,5 баробар” кам ифодаланади (P< 0,01).

*2 – жадвал*

**Фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида ЕАГ келиб чиқишнинг математик модели**

| № | Статистика кўрсаткичлари ХО, коморбидлик | Х Нисбати (RR) | 95% CI | | Хи2 | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | қуйи | юқори | | |
| 1 | • Қандли диабет 2 тури | 7,630 | 1,844 | 12,017 | 146,160 | 0,000 |
| 2 | • Сийдик тош касаллиги | 19,859 | 12,263 | 32,160 | 807,095 | 0,000 |
| 3 | Гиперлипидемия | 11,931 | 7,550 | 18,852 | 254,129 | 0,000 |
| 4 | • Аритмия | 8,031 | 3,894 | 16,566 | 49,408 | 0,000 |
| 5 | • Ҳазм аъзолари касалликлари | 6,254 | 3,191 | 12,257 | 41,739 | 0,000 |
| | Жинс: | | | | | |
| 6 | эркак | 1,449 | 1,001 | 2,098 | 4,382 | 0,036 |
| 7 | аёл | 0,690 | 0,477 | 0,999 | 4,382 | 0,036 |

Аритмияга боғлиқ ҳолда Фб ШПда енгил артериал гипертония (ЕАГ) келиб чиқиш нисбий хавфи СТКга қиёсланганда, 16 баробар кам ифодаланиб қайд қилинади [RR = 8,031, CI = (3,894 – 16,566), Хи$^2$ = 49,408; P = 0,000].

ЕАГ келиб чиқиш нисбий хавфи 19 марта кам бўлиб, ҳазм аъзолари касалликларига боғлиқ ҳолда исботланади [RR = 6,254, 95% CI = (9,191 – 12,257), Хи$^2$ = 41,739; P = 0,000]. ЕАГ келиб чиқиш хавфи эркак ва аёлларда бошқа омилларга солиштирилганда энг кам даражада ифодаланиб, қуйидаги статистик аҳамиятлари тасдиқланди: 1) эркакларда RR = 1,449, 95% CI = (1,001 – 2,098), Хи$^2$ = 4,382; P = 0,036; 2) аёлларда RR = 0,690, 95% CI = (0,477 – 0,999), Хи$^2$ = 4,382 P = 0,036. Ўрта оғир АГни ушбу популяцияда келиб чиқиш хавфини баҳолашга бағишланган таҳлил натижалари келгуси 5.3 – жадвал келтирилган. Келтирилганлар тасдиқлайдики, ўрта оғир артериал гипертензия (ЎОАГ) хавфини – ҚД2 [RR = 22,4, 95 % CI = (14,2 – 35,4), Хи$^2$ = 549,6; P = 0,00], СТК [RR = 9,6, 95 % CI = (6,5 – 14,1), Хи$^2$ = 339,0; P = 0,00] ва гиперлипидемия Фб ШПда кучли оширади [RR = 14,9, 95 % CI = (9,5 – 23,4), Хи$^2$ = 332,8, P = 0,00].

Ушбу омилларга нисбатан 2,2 ва 2,6 баробар кам даражада ўрта оғир артериал гипертензиянинг келиб чиқиш нисбий хавфи аритмик коморбидликда [RR = 24,4, 95% CI = (12,0 – 49,4); Хи2 = 191,5; P = 0,00] ва ҳазм аъзолари касалликлари мавжудлигича (фон касаллик сифатида) боғлиқ ҳолда тасдиқланади [RR = 22,2, 95% CI = (11,9 – 41,7); Хи2 = 227,6; P = 0,00].

*3 – жадвал*

**Фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида УОАГ келиб чиқишининг математик модели**

| №№ | Статистика кўрсаткичлари ХО, коморбидликлари | Х Нисбати (RR) | 95% CI | | Хи2 | P |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | қуйи | юқори | | |
| 1 | Кандли диабет 2 тури | 22,4 | 14,2 | 35,4 | 549,6 | 0,00 |
| 2 | Сийдик тош касаллиги | 9,6 | 6,5 | 14,1 | 339,9 | 0,00 |
| 3 | Гиперлипидемия | 14,9 | 9,5 | 23,4 | 332,8 | 0,00 |
| 4 | Аритмия | 24,4 | 12,0 | 49,4 | 191,5 | 0,00 |
| 5 | Ҳазм аъзолари касалликлари | 22,2 | 11,9 | 41,7 | 227,6 | 0,00 |
| | Жинс: | | | | | |
| 6 | эркак | 0,98 | 0,69 | 1,39 | 0,91 | 0,01 |
| 7 | аёл | 1,02 | 0,72 | 1,44 | 0,91 | 0,01 |

Эркак жинсининг ЎОАГ келиб чиқишига алоқадорлигини статистик аҳамияти, 3 – жадвалда кўрсатилган.

АГ 3 – даражасида текширилган аҳоли популяциясида асосий хатар омилларига (ҚД2-тури, ДЛП, эркак жинси, аёл жинси) ва коморбидликка (СТК, аритмия, ҳазм аъзолари касалликлари) боғлиқ ҳолда келиб чиқишининг нисбий хавфи 4 – жадвалда кўрсатилган.

Улардан қуйидаги хулосалар келиб чиқади: • Оғир артериал гипертензия (ОАГ) келиб чиқишининг юқори даражада ифодаланувчи нисбий хавф ҳазм аъзоларига боғлиқ ҳолда кузатилади [RR = 20,4, 95% CI = (6,9 – 60,0); Хи$^2$ = 97,9; P = 0,00]; • қиёсан 6,4 баробар, ОАГ нисбий хавфи ДЛПга боғлиқ ҳолда тасдиқланади [RR = 5,6, 95% CI = (1,8 – 18,0); Хи$^2$ = 15,4; P = 0,00]; • солиштирганда 8,8 марта паст даражада ифодаланиб, ОАГ келиб чиқишининг нисбий хавфи кардиоаритмияларга боғлиқ ҳолда исботланади [RR = 8,0; 95% CI = (1,7 – 37,0); Хи$^2$ = 11,8; P = 0,00]; • қиёсан 7,3 баробар кам даражада ОАГ келиб чиқишининг нисбий хавфи ҚД 2-турига боғлиқ ҳолда кузатилади [RR = 5,1; 95% CI = (1,6 – 16,3); Хи$^2$ = 13,4; P = 0,00]; • солиштирилиб таҳлил қилинганда 16 баробар кам даражада ифодаланиб, ОАГ келиб чиқишининг нисбий хавфи СТКга боғлиқ ҳолда аниқланади [RR = 3,2; 95% CI = (1,0 – 10,2); Хи$^2$ = 6,6; P = 0,00]; • бундай боғлиқлик эркакларда [RR = 2,86, 95% CI = (0,91 – 9,02); Хи$^2$ = 6,6; P = 0,06] ва аёлларда [RR = 0,35, 95% CI = (0,11 – 1,10); Хи$^2$ = 3,58; P = 0,06] ҳам сезиларли бўлиб, клиник аҳамиятга эга.

*4 – жадвал*

**Фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида оғир АГ келиб чиқишининг математик модели**

| №№ | Артериал гипертензия 3 – даражасига ҳамроҳ ХО ва касалликлар | Статистик кўрсаткичлар | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Х Нисбати (RR) | 95% CI | | Хи$^2$ | P |
| | | | қуйи | юқори | | |
| 1 | Қандли диабет 2 тури | 5,1 | 1,6 | 16,3 | 13,4 | 0,00 |
| 2 | Сийдик тош касаллиги | 3,2 | 1,0 | 10,2 | 6,6 | 0,00 |
| 3 | Гиперлипидемия | 5,6 | 1,8 | 18,0 | 15,4 | 0,00 |
| 4 | Аритмия | 8,0 | 1,7 | 37,0 | 11,8 | 0,00 |
| 5 | Ҳазм аъзолари касалликлари | 20,4 | 6,9 | 60,0 | 97,9 | 0,00 |
| | Жинс: | | | | | |
| 6 | эркак | 2,86 | 0,91 | 9,02 | 3,58 | 0,06 |
| 7 | аёл | 0,35 | 0,11 | 1,10 | 3,58 | 0,06 |

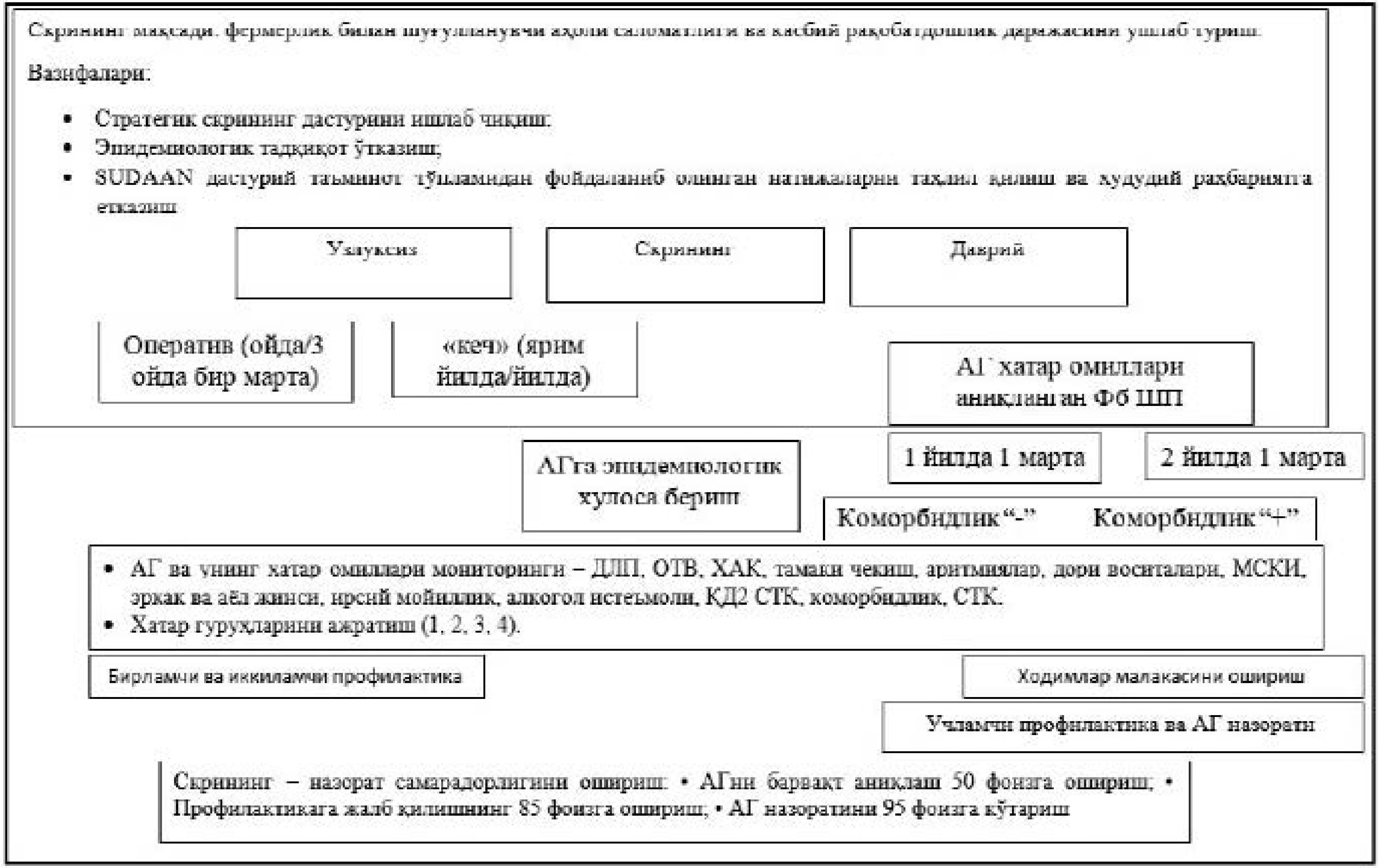
Ушбу натижалар фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида енгил, ўрта оғир ва оғир артериал гипертензияси профилактикаси принциплари ҳамда уларни назорат қилишнинг “бош йўллари”ни кўрсатади, хос чора – тадбирлар хусусиятлари борлигини тасдиқлашади. Хусусан, улардан келиб чиқиб артериал гипертензияни фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида барвақт аниқлаш ва олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилди, амалий фаолиятга жорий қилинди (схемада кўрсатилган).

Унинг моҳияти: текширилган аҳолида АГ ва унинг хатар омиллари – скрининг (узлуксиз ва даврий) мониторинги, бирламчи ва иккиламчи ҳамда учламчи профилактикаси, назорат қилиш фаолиятини узвийлаштируви тизим яратилган. Бу тизимда ишлаш фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида артериал гипертензияни барвақт аниқлаш 50%, аҳолини профилактик дастурларига жалб қилиш 85% ва АГ назорат даражасида 95% кучайтиради.

**Тадқиқот натижаларига кўра**, фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли орасида артериал гипертензия бир қатор хусусиятларга эга эканлиги тасдиқланди. Чунончи, оилавий - ижтимоий омилларга (олий маълумотлилар, ўрта маълумотлилар, турмуш қурмаганлар, турмуш қурганлар, ажрашганлар, бевалар) боғлиқ ҳолда 3,5 баробарга етиб фарқ билан кўпайиб АГ фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида кузатилади ва эркакларда ушбу омиллар таъсири аёлларга қиёсан сезиларли даражада кучли бўлади. Нисбатан юқори тарқалиш частотаси билан АГ олий маълумотлилар ва оилавий (турмуш қурганлар) Фб ШПда тасдиқланади. Бу кўрсаткичлар бошқа популяцияда олинган натижалардан кескин (то 3 баробарга етиб) камлиги билан фарқланади [7;8].

Тадқиқот натижаларига кўра, фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида артериал гипертензия келиб чиқишининг математик модели яратилди. Чунки Фб ШПда АГ «конструкциясини» яратиш ва уни олдиндан келиб чиқишини прогнозлаш амалиётини такомиллаштириш тадқиқотнинг якуний вазифаларидан бири қилиб белгиланган эди.

Фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида артериал гипертензия келиб чиқиш хавфининг математик моделидан келиб чиқади-ки, ушбу популяцияда АГга сезиларли ҳиссаси билан негатив таъсирини ўтказадиган 16 та хатар омиллари тасдиқланади. Айнан улар АГ келиб чиқиши, авжланиши ва асоратланиш хавфини туғдиради ёки оширади. Сезиларли кучли тарзда АГни келтириб чиқарувчи ва/ёки унинг чиқишида ҳиссаси бўлган хатар омиллари – 5 та ва улардан статистик/клиник аҳамиятлар ишончли тасдиқланади: 1) коморбидлик (Хи$^2$=504,83; 2) гиподинамия (Хи$^2$=276,66); 3) ортиқча тана вазни (Хи$^2$=343,35); 4) ортиқча тана вазни ҚД2 (Хи$^2$=236,39); 5) ДЛП



Скрининг мақсади. фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли саломатлиги ва касбий рақобатдошлик даражасини ушлаб туриш.

Вазифалари:

- Стратегик скрининг дастурини ишлаб чиқиш:
- Эпидемиологик тадқиқот ўтказиш;
- SUDAAN дастурий таъминот тўпламидан фойдаланиб олинган натижаларни таҳлил қилиш ва худудий раҳбариятга етказиш

Узлуксиз

Скрининг

Даврий

Оператив (ойда/3 ойда бир марта)

«кеч» (ярим йилда/йилда)

АГ хатар омиллари аниқланган Фб ШП

АГга эпидемиологик хулоса бериш

1 йилда 1 марта

2 йилда 1 марта

Коморбидлик "-"

Коморбидлик "+"

- АГ ва унинг хатар омиллари мониторинги – ДЛП, ОТВ, ХАК, тамаки чекиш, аритмиялар, дори воситалари, МСКИ, эркак ва аёл жинси, ирсий мойиллик, алкогол истеъмоли, КД2 СТК, коморбидлик, СТК.
- Хатар гуруҳларини ажратиш (1, 2, 3, 4).

Бирламчи ва иккиламчи профилактика

Ходимлар малакасини ошириш

Учламчи профилактика ва АГ назорати

Скрининг – назорат самарадорлигини ошириш: • АГни барвақт аниқлаш 50 фоизга ошириш; • Профилактикага жалб қилишнинг 85 фоизга ошириш; • АГ назоратини 95 фоизга кўтариш

**схема.** Фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида АГни барвақт аниқлаш, олдини олиш ва назорат қилиш алгоритми.

($Хи^2$=200,76) – ($P<0,05$). Ортиқча туз истеъмоли, ХАК, тамаки чекиш, аритмиялар, фармакоэпидемиологик хатар омили ва мева – сабзовотлар кам истемоли каби 6 та хатар омиллари ўртача кучли даражада таъсир этиб, ФбШП артериал гипертензия келиб чиқиш хавфини кучайтиради.

1 – гуруҳ омилларига солиштирилганда АГ хавфи 2,5 - 8,8 баробар ортиб, ушбу 6 та омилларга боғлиқ ҳолда туғилади.

4 та қуйидаги омиллар кам даражада АГ келиб чиқиш хавфини туғдиради ва уларнинг ҳиссасалари бўйича “3 – даражали аҳамиятга эга бўлган ХО” деб тасдиқлаш мумкин бўлади: эркак жинси, аёл жинси, ирсий мойиллик ва алкогол истеъмоли. Ушбуларни АГни «чақирувчи таъсирлари» сезиларли, лекин “2-даражали ХО”га қиёслanганда 2,7 -33 марта кучсиз ифодаланади.

Келтирилган таҳлиллар яна тасдиқлайдики, енгил АГ келиб чиқишида учта хатар омили (ҚД2, СТК, ДЛП) кучли, иккита хатар омили (аритмия, хазм аъзолари касалликлари) ва яна иккита хатар омили (эркак жинси, аёл жинси) ўртача ҳамда кучсиз таъсирларини ўтказади ва статистик сезиларли аҳамият касб этади.

ЎОАГ хавфини – ҚД2, СТК ва ДЛП кучли оширади. Уларга қиёслаганда 2.3 ва 2,6 баробар даражада – аритмиялар ва ХАК АГ хавфини туғдиради.

ОАГ келиб чиқишнинг юқори даражада ифодаланувчи хавфи – ҚД 2-тури, ХАК ва аритмия, уларга қиёсан сезларли даражада (то 16 баробар) хавф – СТК, эркак ва аёл жинси омилларига боғлиқ ҳолда тасдиқланади.

## ХУЛОСА

Умуман, ишни натижалари фермерлик билан шуғулланувчи аҳолида АГ профилактикаси ҳамда уни назорат қилишнинг хос “бош йўналишларини” кўрсатиб ва ишончли тасдиқлаб берилди. Шуларни ҳисобга олиб ва/ёки улардан келиб чиқиб, тиббий, иқтисодий ва ижтимоий аҳамиятли – фермерлик билан шуғулланувчи аҳоли популяциясида артериал гипертензияни барвақт аниқлаш ва олдини олиш алгоритми ишлаб чиқилди ҳамда амалиётга жорий этилди. Унда такомиллаштирилган, АГни текширилган ҳолда эрта аниқлаш ва назоратини тўлиқ таъминлаб бера оладиган тизим яратилган. Бу тизимда ишлаш 50,0% (аҳолини профилактик дастурларга жалб қилинишини кучайтиришда) ва 90%гача (АГнинг назоратини тўлиқ таъминлашда) амалий фаолиятнинг натижавийлигини оширади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА – АГ 1998 – 2017 гг: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, в охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ//Кардиология. – 2019; 59 (15): 35-41.
2. Баланова Ю.А,, Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Динамика артериальной гипертонии и ее влияние на смертность в Российской популяции // Системные гипертензии. – 2014; 11 (4): 18-20.
3. Кашутина М.И., Концевая А.В. Осведомленность об уровне артериального давления и его контроль в популяции: роль контактов населения с системой здравоохранения //Профилактическая медицина. -2021. -Тю24. -№5. -С. 126-131.
4. Президент Ш.М. Мирзиёев раислигида 2021 йил 9 – ноябрда «Юрак – қон томир касалликларини барвақт аниқлаш ва даволаш тизимини такомиллаштиришга бағишланган видеоселектор йиғилиши». «Дарё»-2.11.2021 йил.
5. Ўзбекистон Республикаси президенти Ш.М. Мирзиёев раислигида «Юрак-қон томир касалликларини барвақт аниқлаш ва даволаш тизимини такомиллаштириш»га бағишланиб ўтказилган видеоселектор йиғилиш // 9 – ноябрь, 2021 йил. - “Дарё”.
6. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 18.12.2018 йилдаги №пп-4063 Қарори «Ноинфекцион касалликлар профилактикаси, соғлом турмуш тарзини қўллаб – қувватлаш ва аҳолининг жисмоний фаоллигини қўллаб-қувватлаш бўйича чора тадбирлар ҳақида».
7. Basu S., Millett C. Social epidemiology of hypertension in middle – income countries: determinants of prevalence, diagnosis, treatment, and control I the Who Sage Stydy //Hupertension. -2013; 62 (1): 19-25.
8. Bramlage P, Pittrow D., Witichen H.U., Kirch W. et al Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and pooriy controlled // Am J Hypertens. -2004; 17 (10). 905-909.
9. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Mevsha O.V., Nedbaikin A.M., Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMN 17 activity) //Arterial Hypertension - 2018; 24 (4): 449-457.
10. Worid Health Organization. Noncommunicable disease //Factsheels. Geneva: WHO; 2018 Access – Sed. Ianuary 25, 2021.

---

**УДК 616.72-007.248**

# РЕВМАТОИД АРТРИТ: ГЕМОСТАЗ КОМПОНЕНТЛАРИ БУЗИЛИШ

Мусаева Н. Б.
Тошкент тиббиёт академияси

*РЕЗЮМЕ*

*В обзоре содержатся сведения о физиологии системы гемостаза и ее составляющих, обсуждается связь системы гемостаза с воспалением. Описаны физиология нормального гемостаза, взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками и лейкоцитами, а также с фактором фон Виллебранда и системой комплемента и их роль при ревматоидном артрите. Таким образом, тромбоциты можно рассматривать не только как гемостатические, но и как воспалительные клетки.*

***Ключевые слова:*** *система свертывания крови, ревматоидный артрит, воспаление, факторы свертывания крови, тромбоз, венозный тромбоэмболизм, комплемент, цитокины.*

*SUMMARY*

*The review contains information about the physiology of the hemostasis system and its components, and discusses the relationship between the hemostasis system and inflammation. The physiology of normal hemostasis, the interaction of platelets with endothelial cells and leukocytes, as well as with von Willebrand factor and the complement system, and their role in rheumatoid arthritis are described. Thus, platelets can be considered not only as hemostatic, but also as inflammatory cells.*

***Keywords:*** *blood coagulation system, rheumatoid arthritis, inflammation, blood coagulation factors, thrombosis, venous thromboembolism, complement, cytokines.*

## ТРОМБОЦИТЛАРНИНГ ЭНДОТЕЛИАЛ ҲУЖАЙРАЛАР ВА ЛЕЙКОЦИТЛАР БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Эндотелий яхлитлиги ва қон томир деворининг селектив ўтказувчанлиги тромбоцитлар томонидан сақланади. Улар қон томир деворидаги “бўшлиқларни тўсиб қўйиш» га қодир, шунингдек, эндотелийнинг ўсишига ҳисса қўшади. Эндотелий шикастланиши бўлмаса, турли молекулалар, шу жумладан нитрат оксиди ва простациклин, эндотелийнинг антиадгезив хусусиятини сақлаб туради. Эндотелийнинг шикастланиши (яллиғланишнинг бир қисми сифатида) қон ивиш тизимини қўзғатувчи микрозаррачалар ҳосил бўлиши билан эндотелиал ҳужайралар, тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг фаоллашишига олиб келади. Микрозаррачалар кичик (0,1-1,0 мкм) мембрана пуфакчалари бўлиб, уларнинг чиқиши муҳим физиологик таъсирлар билан боғлиқ [1]. Қонда ҳар хил турдаги ҳужайраларнинг микрозарралари мавжуд: асосан тромбоцитлар, эритроцитлар, гранулоцитлар, моноцитлар, лимфоцитлар. Тромбоцитлардан олинган микрозарралар қон оқимида энг кўп учрайди. Улар айланма микрозарраларнинг 70 дан 90% гачани ташкил қилади [2].

E.A. Knijff-Dutmer ва бошқалар [3] аутоиммун касалликларда тромбоцитлар кичик қисмларини ўрганиб чиқди ва ревматоид артрит (РА) бўлган кекса беморларда уларнинг даражасини кўрсатди. I.C. van Eijk ва бошқаларнинг сўзларига кўра [4], РА билан оғриган беморлар, ҳатто дастлабки босқичларда ҳам, назорат гуруҳига нисбатан кичик қисмларини даражаси юқори. РА фаоллиги юқори бўлган беморларда ремиссияли беморларга нисбатан тромбоцитлар кичик қисмларининг юқори миқдорига мойиллик мавжуд эди. Шундай қилиб, РА билан оғриган беморларда кичик қисмларининг юқори даражаси соғлом (назорат гуруҳлари) билан солиштирганда тромбоз хавфининг ортишидан далолат беради.

Бундан ташқари, тромбоцитларнинг эндотелий билан ўзаро таъсири яллиғланиш медиаторларининг, хусусан, яллиғланиш ўчоғидаги бошқа цитокинлар ва хужайраларнинг фаоллигини оширадиган кучли яллиғланишга қарши воситачи ИЛ1 нинг чиқарилишига ёрдам беради, шунингдек, адгезия молекулаларининг сирт ифодасини оширади. Бундан ташқари, тромбоцитлар CD40 лиганд кучли эндотелиал стимулятор бўлиб, унинг лейкоцитлар учун ёпишқоқ хусусиятларини оширади. Эрийдиган CD40 лиганд яллиғланиш белгиси сифатида ишлатилиши мумкин. Ниҳоят, GPIb-IX-V ёки GPVI каби бирламчи тромбоцитлар адгезия рецепторлари ҳам тромбоцитлар ва лейкоцитлар адгезияни тартибга солади: тромбоцитлар GPIba рецепторлари лейкоцитлар aMh2 рецепторлари билан, лейкоцитлар PSGL-1 рецепторлари эса ёпиштирилган пластинкаларда фаоллашган Р-селектин билан боғланади.

Маълумки, лейкоцитлар яллиғланиш жараёнининг асосий иштирокчилари ҳисобланади. Тромбоцитлар, нейтрофиллар ва моноцитларнинг шикастланган ҳудудга миграциясини рағбатлантирадиган хемокинларни ишлаб чиқаришдан ташқари, тромбоцитлар-нейтрофил комплекслари ва тромбоцитлар моноцит агрегатларининг шаклланишига олиб келиши мумкин (пластинкали моноцит агрегатлари тромбоцитлар фаоллашувининг фойдали белгилари ҳисобланади). Тромбоцитлар ва моноцитлар / нейтрофиллар ўртасидаги ўзаро таъсирнинг бузилиши яллиғланиш реакциясининг оғирлигининг пасайишига олиб келди [5]. Баъзи антиагрегант агентларини қўллаш тромбоцитларнинг фаоллашувини пасайтиради, бу уларнинг лейкоцитлар билан боғланишини камайтиради.

## ТРОМБОЦИТЛАРНИНГ ФОН ВИЛЛЕБРАНД ОМИЛИ ВА КОМПЛЕМЕНТ ТИЗИМИ БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Фон Виллебранд омили ва тромбоцитларнинг ўзаро таъсири тромбоцитопения ва микроваскуляр тромбозга олиб келиши мумкин, бу кўпинча яллиғланиш касалликларида кузатилади. Ўткир ва сурункали яллиғланишда ADAMTS-13 ферменти (вон Виллебранд омил молекуласини парчаловчи металлопротеиназа) даражаси пасаяди. A.K. Chauhan ва бошқалар. [6] яллиғланган томирларда лейкоцитлар ёпишишини кучайтирувчи фон Виллебранд омилининг кўп бўлишида ADAMTS-13 этишмовчилигини кўрсатди. Шундай қилиб, фон Wиллебранд омили ва ADAMTS-13 яллиғланиш белгилари сифатида ишлатилиши мумкин. ADAMTS-13 ферменти орқали фон Виллебранд омилининг тромбоцитлар ва лейкоцитлар билан ўзаро таъсирини тўхтатиш яллиғланишни бостириши мумкин. Комплемент тизими иммунитет тизимининг асосий таркибий қисми бўлиб, кўплаб ҳимоя иммун жараёнларида марказий рол ўйнайди, шу жумладан иммун комплекс айланиши, клиренс, бегона антигенларни таниб олиш, гуморал ва ҳужайра иммунитетини модуляция қилиш, апоптотик ва ўлик ҳужайраларни олиб ташлаш ва жароҳатни бартараф этиш ва тўқималарни тиклаш жараёнларида иштирок этиш. Шу билан бирга, етарли даражада назорат қилинмаган комплемент фаоллашуви инсоннинг яллиғланиш ва аутоиммун касалликлари, шу жумладан РА, тоғай, суяк ва синовияга қаратилган патогенезига асосланади. Ушбу касалликдаги аутоиммун реакциялар преклиник босқичда ривожланади, асимптоматик бўлиб, яллиғланиш жараёнида синовиал иштирокни келтириб чиқаради [7]. Клиник ва экспериментал тадқиқотлар натижалари РА ривожланиши ва авж олишида комплемент тизимининг иштирокини кўрсатади. РА билан оғриган беморларнинг қонида истеʼмол туфайли комплемент фаоллаштирувчи фрагментлар даражаси ошади ва айланма комплемент оқсиллари даражаси камаяди. РА билан оғриган беморларнинг синовиал суюқлиги ва синовиал тўқималарида комплемент фаоллаштирувчи фрагментларнинг таркиби ҳам ортади. Комплементни фаоллаштириш триггерларидан бири РА билан боғлиқ антитаналарни ўз ичига олган иммун комплекслар бўлиши мумкин [8]. Бундан ташқари, баъзи тадқиқотлар шуни кўрсатдики, коагуляцион каскаднинг фаол компонентлари комплемент тизимининг оқсилларини парчалаши ва/ёки фаоллаштириши ва аксинча [9]. Тромбин, плазмин, шикастланган эндотелий, ДНК ва эластаз билан тромбоз жойларида потенциал комплемент активаторлари сони жуда кўпдир [10]. Маълумки, комплементнинг С5 компонентининг парчаланиши тромбоцитларни биргаликда фаоллаштирадиган [11], TF ифодасини қўзғатадиган [12] ва эндотелиал ҳужайраларни фаоллаштирадиган С5а ва С5б бўлиниш маҳсулотларини чиқаради ва шу билан фон Виллебранд омили [13] секрециясини келтириб чиқаради.

## ТРОМБОЦИТЛАРНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ ВОСИТАЧИЛАРИ БИЛАН ЎЗАРО ТАЪСИРИ

Кўп сонли цитокинлар (ИЛ1, ТНФа, ИЛ6, ИЛ8) воситачилигидаги сурункали яллиғланиш, ўсиш омиллари ва аутоантитаналар суяк кўмигида тромбоцитлар алмашинувини рағбатлантиради. Суяк кўмигининг стимуляцияси ва тромбоцитлар алмашинувининг кўпайиши ретикуляр тромбоцитлар (стресс тромбоцитлари ёки фаоллаштирилган тромбоцитлар) сонининг кўпайишига ёрдам беради. Бу тромбоцитлар шарсимон, катталашган ва псевдоподияга ега [14]. Улар тромбларини келтириб чиқарадиган оқсилларни ишлаб чиқаради [15]. Ҳаётнинг нисбатан қисқа даврида (8-10 кун) тромбоцитлар тромбни рағбатлантирувчи оқсиллар билан бир қаторда П-селектин, CD40L (лигандлар) ва тромбоцитлар ўсиш омилини ишлаб чиқаради [16]. Ретикуляр тромбоцитлар даражасини тромбоцитларнинг ўртача ҳажми (меан плателет волуме, MPV) бўйича баҳолаш мумкин. Яллиғланиш, тромбоцитларнинг фаоллашиши ва протромботик ҳолат ўртасидаги боғлиқлик оилавий Ўрта ер денгизи иситмасида аниқланган юқори MPV қиймати билан ҳам кўрсатилади [17].

Бундан ташқари, тромбоцитлар гранулаларида турли хил моддалар, жумладан ўсиш омиллари, цитокинлар, хемокинлар, биоген аминлар ва адгезия молекулаларини сақлашини таʼкидлаш керак. A. Saghazadeh ва бошқаларнинг шарҳида. [18] иммун тизимининг таркибий қисмларининг, хусусан, цитокинлар, хемокинлар, лейкоцитларнинг веноз тромбоемболия шаклланиши билан ўзаро таъсирини тасвирлаб берди. Бундан ташқари, яллиғланиш воситачиларининг баъзи коагуляция омилларига бевосита таъсири ва шу билан қон коагуляциясининг ташқи йўлининг фаоллашиши исботланган [19]. Шундай қилиб, тромбоцитлар фаоллашганда, зич гранулаларда бўлган полифосфат ажралиб чиқади ва V ва XII коагуляцион омилларнинг фаоллашувини кучайтиради. Бундан ташқари, Маълумки, гистонлар ва нуклеосомалар эндотелийга тўғридан-тўғри зарар етказувчи таъсирга ега бўлиб, қон ивиш тизимини фаоллаштиришнинг ташқи йўлини қўзғатади [20]. Бундан ташқари, улар машҳур юнон шифокори ва файласуфи Гален томонидан тасвирланган бешта яллиғланиш белгилари учун жавобгардир. Гистамин қизаришни келтириб чиқаради, гистамин ва серотонин маҳаллий иситмага сабаб бўлади, гистамин ва ўсиш омили шиш/шишинқирашни келтириб чиқаради ва улар биргаликда функцияни йўқотиш ва оғриқни келтириб чиқаради.

## АЙРИМ ЯЛЛИҒЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА ТРОМБОЦИТЛАРНИНГ РОЛИ

РА, системали қизил югурик (СҚЮ) ва тизимли склеродерма сурункали яллиғланиш билан боғлиқ классик аутоиммун касалликлардир. Ушбу нозологик шаклларда тромбоцитлар даражаси касалликнинг фаоллиги билан боғлиқ. РАда тромбоцитоз юқори фаолликнинг намоён бўлиши, СҚЮда тромбоцитопения - ёмон прогноз ва микроваскуляр тромбларнинг шаклланиши, буйрак шикастланишининг белгиси сифатида. Барча нозологик шаклларда тромбоцитларнинг гиперреактивлиги суяк илигида тромбоцитлар алмашинувини рағбатлантириш билан қайд етилади, бу эса ретикуляр тромбоцитлар сонининг кўпайишига ёрдам беради. РАда тромбоцитлар фаоллашуви ва яллиғланиш ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилган. Қўшимчаларнинг шикастланиши тромбоцитлар ва лейкоцитлар кичик қисмлари мавжудлиги билан боғлиқ эди. Шунга ўхшаш ўзгаришлар тизимли қон айланишида ҳам аниқланган [21]. Қўшимчалардаги тромбоцитлар ва лейкоцитларнинг ўзаро таъсири тоғай ва тромбоцитлар хемокинларини - ангиогенез ва синовиал гипертрофияни йўқ қилишга ёрдам беради. Яллиғланишни бостиришга қаратилган даволаш фаоллаштирилган тромбоцитлар сонини камайтириши мумкин. Бироқ, биринчи навбатда нима келиши ҳар доим ҳам аниқ эмас - тромбоцитларнинг фаоллашиши ёки яллиғланиш?

R.J. Bisoendial да кўриб чиқилган бир қатор тадқиқотлар ва бошқалар [22], РА билан оғриган беморларда коагуляция / фибринолиз каскадининг фаоллашувининг кучайганлигини ва яллиғланиш билан боғлиқ гиперкоагуляция ҳолатини кўрсатади. Назорат гуруҳи билан солиштирганда, РА билан оғриган беморларда фибриноген, фон Виллебранд омили, плазминоген активатор инҳибитори-1 (PAI-1), тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси, Д-димер ва протромбин фрагменти F1 + 2 (маркер) даражаси ошган. тромбин). Аутоиммун касалликлар, шу жумладан РА, веноз тромбоемболик асоратлар (ВТЭА) ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади. Яллиғланиш жараёни веноз тромбоемболиянинг оқибати ва унинг сабаби бўлиши мумкин. Бироқ, замонавий антикоагулянтлар яллиғланишни тўхтатиш учун мўлжалланмаган. ВТЭА учун кўплаб хавф омиллари, масалан, семизлик, жарроҳлик, сепсис, саратон, яллиғланишли ичак касаллиги ва СҚЮ, яллиғланиш мэдиаторларини чиқариш орқали тромб ҳосил бўлишини қўзғатади. Ушбу бирикмалар томонидан тромбоцитларнинг кейинги фаоллашиши протромботик ҳолатни кучайтиради. A.K. Bacani ва бошқаларнинг сўзларига кўра [12], РА бўлган 813 беморда ВТЭА хавфи мос келадиган ёш ва жинсдаги назорат гуруҳига қараганда икки баравар юқори эди. Англия ва АҚШ касалхоналарида ўтказилган тадқиқотларда РА билан оғриган беморларда ВТЕК хавфи ортиши қайд етилган [22]. J.H. Kang ва бошқалар [14] РА ва ВТЭА ўртасида муҳим алоқани топди. Ушбу иш натижалари Оксфорд университетида С.В. Рамагопалан ва бошқалар. томонидан ўтказилган тадқиқот натижаларига мос келади [12], улар иммунитети бузилган беморларда чуқур томир тромбози (ЧТТ) ва ўпка артерияси тромбоэмболияси (ЎАТЭ) хавфи сезиларли даражада юқори еканлигини кўрсатди. Шунингдек, улар ЧТТ ва ЎАТЭ нинг нисбий хавфи РА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига қараганда 1,75 баравар юқори еканлигини аниқладилар.

Ўткир ўпка шикастланиши турли хил патологик шароитларда, шу жумладан РАда пайдо бўлиши мумкин. СҚЮ нинг юқори фаоллиги тромбоцитопения, РА нинг юқори фаоллиги - тромбоцитоз билан кечади. Тромбоцитларнинг фаоллашиши, уларнинг лейкоцитлар билан ўпка томирларида бу қон ҳужайраларининг секвестрланиши билан ўзаро таъсири тромбоцитлар сонининг камайишига сабаб бўлиши мумкин. Ўткир ўпка шикастланишида эндотелиал яхлитликнинг бузилиши, шунингдек тромбоцитлар функцияси (эндотелиал яхлитликни қўллаб-қувватлаш) эндотелиал ўтказувчанликнинг ошишига ва шиш пайдо бўлишига олиб келиши мумкин.

Бронхиал астма ва нафас йўлларининг аллергик яллиғланиш касалликларида тромбоцитларнинг ролини ўрганишда, астма ҳолатидан вафот этган беморларнинг аутопсияси пайтида олинган ўпка тўқималарининг намуналарида тромбоцитларнинг юқори даражаси фаоллашув белгиси сифатида аниқланганлиги маълум бўлди, шунингдек периферик қонда тромбоцитлар омили 4, бу тромбоцитларнинг еозинофил яллиғланишда иштирок этишини кўрсатади [15]. Яна бир янги тушунча шундаки, бронхиал астма билан оғриган беморларнинг ўпка тўқималарига ўтадиган тромбоцитлар унга бевосита зарар етказувчи таъсир кўрсатади.

Ичак яллиғланиш касаллиги (ИЯК). ИЯК касалликларида тромбоцитоз 1960-йиллардаёқ қайд етилган. Бу ҳодиса жигарда тромбопоиетин (тромбоцитлар гормони) ишлаб чиқаришни рағбатлантирадиган ИЛ6 даражасининг ошиши билан боғлиқ - темир танқислиги анемиясига ўткир босқич жавобининг бир қисми сифатида. Тромбоцитлар ҳосил бўлишининг кўпайиши бирламчи гемостаз зарурати билан боғлиқ ва темир танқислиги анемиясининг натижасидир. Темир препаратлари билан даволаш тромбоцитлар сонини нормаллаштиришга ёрдам беради.

Алцгеймер касаллиги - бу касалликда тромбоцитларнинг доимий фаоллашуви Е витаминининг етарли даражада этишмаслиги туфайли липид пероксидациясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

## БАЪЗИ ДОРИЛАРНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИ ВА ГЕМОСТАЗГА ТАЪСИРИ

Бир қатор муаллифларнинг [16-18] фикрига кўра, РАни даволашда енг кўп қўлланиладиган метотрексат миокард инфаркти (МИ) ва юрак-қон томир касалликларининг умумий сонининг сезиларли даражада камайишига олиб келади. ТНФа ингибиторлари билан даволаш СРО даражасини пасайтиради, шунингдек, юрак-қон томир хавфининг иккита тан олинган прэдиктори PAI-1 ва PAI-1/t-PA [19, 20]. Бундан ташқари, эндотелиал функцияни сезиларли даражада яхшилаш имконини беради. B. Zoller ва бошқаларга кўра [21], ЎАТЭ ва ЧТТ хавфи РА нинг дастлабки босқичида юқори бўлиши мумкин, масалан, касалликни ўзгартирувчи базис яллиғланишга қарши дорилар (БЯҚДВ) билан даволаш бошланганидан кейин биринчи йилда ёки РА ташхиси қўйилган. антиревматик терапиянинг ижобий таъсирига эришилгунга қадар назорациз яллиғланиш фаолияти билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ, яллиғланиш жараёнини назорат қилиш учун стероид бўлмаган яллиғланишга қарши дорилар ва глюкокортикоидларни (ГК) қўллаш ВТЭА хавфини ошириши маълум. Бундан ташқари, ГКлар қон ивиш омиллари даражасини ошириши маълум, бу эса ВТЭА хавфини оширади. С.С. Ким ва бошқалар [22] ТНФа ингибиторларини олган беморларда БЯҚДВ, хусусан метотрексат билан даволанган беморларга нисбатан ВТЭА хавфи юқори еканлигини аниқладилар.

## ХУЛОСА

Шундай қилиб, тромбоцитлар нафақат гемостатик, балки яллиғланиш ҳужайралари сифатида ҳам кўриб чиқилиши мумкин. Тромбоцитлар функциясини модуляция қилиш орқали яллиғланиш жараёнини чеклаш мумкин. Ушбу маълумотлар РАдаги яллиғланиш жараёни ва гемостаз тизимидаги бузилишлар ўртасидаги яқин алоқани кўрсатади. Яқинда ўтказилган тадқиқотимизда РАда ВТЭА ривожланиши ва касаллик фаоллиги ўртасидаги боғлиқлик кўрсатилди [22].

## АДАБИЁТЛАР

1. Cunningham M, Marks N, Barnado A, et al. Are Microparticles the Missing Link between Thrombosis and Autoimmune Diseases? Involvement in Selected Rheumatologic Diseases. Semin Thromb Hemost 2014 Sep;40(6):675-681. doi: 10.1055/s-0034-1387924. Epub 2014 Aug 31.
2. Holers VM, Banda NK. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. Front Immunol. 2018 May 28. 9. P.1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057.eCollection 2018.
3. Trouw LA, Pickering MC. Blom AM. The complement system as a potential therapeutic target in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol. 2017 Sep;13(9). P. 538-547. doi:10.1038/nrrheum.2017.125. Epub 2017 Aug 10.
4. Wiegner R, Chakraborty S, Huber-Lang M. Complement-coagulation crosstalk on cellular and artificial surfaces. Immunobiology. 2016 Oct;221;(10). P.1073-1079. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.005. Epub 2016 Jun 19.
5. Foley JH. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. Thromb Res. 2016 May;141 Suppl 2. P. 50-54. doi: 10.1016/S0049-3848 (16)30365-6.
6. Langer F, Spath B, Fischer C, et al. Rapid activation of monocyte tissue factor by antithymocyte globulin is dependent on complement and protein disulfide isomerase. Blood. 2013 Mar 21;121(12). P. 2324-2335. doi: 10.1182/blood-2012-10-460493. Epub 2013 Jan 11.
7. Egge KH, Thorgersen EB, Pischke SE, et al. Organ inflammation in porcine Escherichia coli sepsis is markedly attenuated by combined inhibition of C5 and CD14. Immunobiology. 2015 August;220(8). P. 999-1005. doi: 10.1016/j.imbio.2015.04.002. Epub 2015 Apr 27.
8. Landsem A, Fure H, Christiansen D, et al. The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood. Clin Exp Immunol. 2015 Oct;182(1). P. 81-89. doi: 10.1111/cei.12663. Epub 2015 Aug 2.
9. Ovstebo R, Hellum M, Aass HC, et al. Microparticle-associated tissue factor activity is reduced by inhibition of the complement protein 5 in Neisseria meningitidis-exposed whole blood. Innate Immun. 2014 Jul;20(5). P. 552-560. doi: 10.1177/1753425913502099. Epub 2013 Sep 19.
10. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, et al. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. Rheumatology International. 2011 Feb;31(2). P. 153-164. doi: 10.1007/s00296-010-1446-x.
11. Saghazadeh A, Hafizi S, Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? Int Immunopharmacol. 2015 Sep;28(1). P. 655-665. doi: 10.1016/j.intimp. 2015.07.044. Epub 2015 Aug 4.
12. Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. J Thromb Haemost. 2016 Mar;14(3). P. 427-37. doi: 10.1111/jth.13235. Epub 2016 Feb 9.
13. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. Front Pediatr. 2018 May 23;6. P. 142. doi:10.3389/fped.2018.00142. eCollection 2018.
14. Bisoendial RJ, Levi M, Tak PP, Stroes ES. The prothrombotic state in rheumatoid arthritis: an additive risk factor for adverse cardio-vascular events. Semin Thromb Hemost. 2010 Jul;36(4). P. 452-457. doi: 10.1055/s-0030-1254054. Epub 2010 Jul 7.
15. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? Arthritis Rheum. 2012 Jan;64(1). P. 53-61. doi: 10.1002/art.33322.
16. Kang JH, Keller JJ, Lin YK, Lin HC. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Dec; 56(6). P. 1642-1648. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.087.Epub 2012 Oct 22.
17. Page C, Pitchford S. Platelets and allergic inflammation. Clin Exp Allergy. 2014 Jul;44(7). P. 901-913. doi: 10.1111/cea.12322.
18. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2). P. 295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.Epub

2009 Nov 27.

19. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and metaanalysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011 Nov 1;108(9). P. 1362-1370. doi: 10.1016/j.amjcard. 2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
20. Zoller B, Li X, Sundquist J, et al. Risk of venous thromboembolism in first- and second-generation immigrants in Sweden. Eur J Intern Med. 2012 Jan;23(1). P. 40-47. doi: 10.1016/j.ejim.2011.07.015. Epub 2011 Aug 23.
21. Kim SC, Solomon DH, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: initiating disease-modifying antirheumatic drugs. Am J Med. 2015 May; 128(5):539.e. P. 7-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.11.025. Epub 2014 Dec 20.
22. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4). С. 456-462. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462.
23. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2016; 17(2). P. 79–82. doi:10.1016/j.mpaic.2015. 11.004.
24. Решетняк ВИ, Журавель СВ, Кузнецова НК, Писарев ВМ, Клычникова ЕВ, Сюткин ВЕ, Решетняк ТМ. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). Общая реаниматология. 2018;(5). С. 85-96.
25. Струкова СМ. Основы физиологии гемостаза. 2-е изд. Москва: Издательство МГУ; 2013. Strukova SM. Osnovy fiziologii gemostaza [Basic physiology of hemostasis]. 2nd ed. Moscow: Izdatel’stvo MGU; 2013.
26. Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-Induced Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and Management. Curr Pharm Des. 2012;18(11). P. 1478-1493.
27. Margetic S. Inflammation and haemostasis. Biochem Med (Zagreb). 2012:22(1). P. 49-62. doi: 10.11613/BM.2012.006.
28. Aisina RB, Mukhametova LI, Ostryakova EV, et al. Polymorphism of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene, plasminogen level and thromboses in patients with the antiphospholipid syndrome. Biomed Khim. 2014 Jan-Feb;60(1). P. 72-93. doi: 10.1134/ S1990750813010010.
29. Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders – clinical manifestations, pathogenesis and management. Thromb Res. 2015 Sep;136(3). P. 504-512. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.016. Epub 2015 Jul 15.
30. Van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. Ann Rheum Dis. 2014 Jun;73(6)ю P. 954-957. doi: 10.1136/ annrheumdis-2013-204767. Epub 2014 Jan 15.
31. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. Semin Thromb Hemost. 2015 Sep; 41(6). P. 572-581. doi: 10.1055/s-0035-1556589. Epub 2015 Aug 15.
32. Borensztajn KS, von der Thü sen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: A jack of all trades. Curr Pharm Des. 2011;17(1). P. 9-16. doi: 10.2174/138161211795049813.
33. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, et al. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. Thromb Res. 1989 Feb; 53(4). P. 387-394. doi: 10.1016/0049- 3848(89)90317-4.
34. Chung WS, Peng CL, Lin CL, et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis. 2014 Oct;73(10). P. 1774-1780. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203380. Epub 2013 Aug 7.

---

**УДК: 616.988-053.9-616-073.75**

# *СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С И БЕЗ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АНАМНЕЗЕ*

Никишин А.Г., Муллабаева Г.У., Абдуллаева С.Я., Якуббеков Н.Т.
Республиканский научно-практический специализированный медицинский центр кардиологии МЗ РУз

## *XULOSA*

***Maqsad:*** *anamnezida COVID-19 bo'lgan va bo'lmagan, yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda exokardiyografik tekshiruv natijalarining xususiyatlarini qiyosiy jihatdan o'rganish.*

***Materiallar va usullar:*** *tadqiqotda 2020 yil RIKIATM kasalxonasiga yotqizilgan 60 yoshdan oshgan, yurak ishemik kasalligi bo'lgan 103 nafar bemor ishtirok etdi.*

***Natijalar:*** *mualliflar tomonidan bemorlarda COVID-19 bilan kasallangan, koronar arteriya kasalligi bilan og'rigan bemorlar, anamnezida koronavirus infeksiyasi bo'lmagan bemorlarni tekshirish natijalariga nisbatan qorinchalar geometriyasini chap qorincha diastolic va sistolik funktsiyasi o'zgarishini aniqladilar. Shuningdek, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda o'ng qorincha parametrlarining o'zgarishi, xususan, uning bazal ko'ndalang hajmining oshishi qayd etiladi.*

***Kalit so'zlar:*** *yurak ishemik kasalligi, COVID-19, exokardiyografiya.*

## *SUMMARY*

***Objective:*** *to study in a comparative aspect the features of the results of echocardiographic examination in patients with coronary heart disease with and without a history of COVID-19.*

***Materials and methods:*** *The study included 103 patients with stable coronary heart disease, over 60 years of age, who were hospitalized at the RSNPMCC in 2020.*

***Results:*** *The authors found that in patients with coronary artery disease who underwent COVID-19, in comparison with the results of examination of patients without a history of coronavirus infection, there is a change in the geometry of the ventricles, accompanied by a violation of the diastolic and systolic function of the left ventricle. Also, in patients with a history of COVID-19, changes in the parameters of the right ventricle are recorded, in particular, an increase in its basal transverse size.*

***Keywords:*** *ischemic heart disease, COVID-19, echocardiographic examination*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемия, вызванная коронавирусной инфекцией (COVID-19), оказала огромное влияние на человечество. Этот вопрос сохраняет актуальность и по сей день [3]. Спектр различных клинических синдромов и осложнений перенесенной коронавирусной инфекции до сих пор расширяется. Лица, перенесшие COVID-19, часто отмечают быструю утомляемость, проявляющуюся не только на физическом, но и на психическом, эмоциональном плане, что несомненно приводит к снижению качества жизни [1]. Второй по частоте встречаемости жалобой, у таких пациентов является одышка, а третьей – ухудшение когнитивных функций.

Огромное влияние на течение заболевания оказывает способность вируса SARS-CoV-2, нарушать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, тканевого кровообращения и гемостаза, что значительно повышает риск острого повреждения кардиомиоцитов и сосудистой системы. Несомненно, коронавирусная инфекция может быть причиной декомпенсации и уже имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы, оборачиваясь иногда жизнеугрожающими для здоровья человека состояниями. Своевременное выявление и коррекция осложнений, играет огромную роль для пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно перенесшим тяжелую и среднетяжелую форму COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах [4, 5]. Несомненно, неинвазивность, доступность и безопасность эхокардиографического исследования, позволяет широко применять его для функционального и морфологического состояния сердца, в том числе и у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

## ЦЕЛЬ

Изучить в сравнительном аспекте особенности результатов эхокардиографического исследования у пациентов ишемической болезнью сердца с и без COVID-19 в анамнезе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование, 103 больных со стабильной ишемической болезнью сердца, старше 60 лет находившихся на стационарном лечении в РСНПМЦК в 2020 г. Средний возраст пациентов составил 64,4 ± 5,8 лет. Все больные были разбиты на 2 группы: в 1-ю группу вошли пациенты, у которых в анамнезе зарегистрирована перенесенная коронавирусная инфекция (n=48), а во вторую группу – пациенты свободные от COVID-19 (n=55).

Анализ сопутствующей патологии проводился у пациентов в аспекте регистрации сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний в анамнезе. О факте наличия сопутствующей патологии судили по данным анализа медицинской документации и результатам стационарного обследования пациентов.

Статистическая обработка данных, выполнялась с применением специализированной программы Statistica 6.0, а также MS Excel 2007. В связи с тем, что полученные данные относились к разряду непараметрических, для подсчета достоверности результатов были использована четырехпольная таблица и критерий Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы, значимо не различались по основным антропометрическим характеристикам. В 1 группе: средний рост пациентов составил 170,2 ± 6,1 см, вес 87,1 ± 14,1 кг, ИМТ 29,9 ± 5,1 кг/м$^2$, во второй группе средний рост пациентов составил 169,0 ± 8,9 см, вес 82,6 ± 12,8 кг, ИМТ 29,2 ± 3,3 кг/м$^2$, Р соответственно 0,45, 0,16 и 0,51. Соотношение мужчин и женщин между группами также значимо не отличалось: в первой группе мужчины составили 83,3% от общего числа пациентов, во второй 69,1%, с Р = 0,1. При изучении эхокардиографических показателей, зарегистрированы достоверно большие значения конечно-диастолического размера (КДР) левого желудочка, у пациентов с COVID-19 в анамнезе (53,9 ± 5,7мм к 49,9 ± 12,6 мм, Р = 0,05), в сочетании с большим конечно-систолическим размером (КСР) левого желудочка (39,5 ± 6,6 мм к 35,5 ± 10,0 мм, Р = 0,02) и достоверно меньшей фракцией выброса: 49,4 ± 8,8% к 53,1 ± 9,2%, с Р = 0,05.

*Таблица 1*

**Базовые эхокардиографические показатели в группах**

| Показатели | ковид (n=48) | Р | без ковид (n=55) |
|---|---|---|---|
| конечно-диастолический размер мм (КДР) | 53,9 ± 5,7 | 0,05 | 49,9 ± 12,6 |
| конечно-систолический размер мм (КСР) | 39,5 ± 6,6 | 0,02 | 35,5 ± 10 |
| аорта (мм) | 27,9 ± 25,3 | 0,95 | 28,2 ± 9,8 |
| конечный диастолический объем мл (КДО) | 121,4 ± 48,4 | 0,23 | 132,8 ± 42,3 |
| конечный систолический объем мл (КСО) | 69,1 ± 32,7 | 0,65 | 66 ± 33,3 |
| фракция выброса (%) | 49,4 ± 8,8 | 0,05 | 53,1 ± 9,2 |
| левое предсердие (мм) | 37,8 ± 7,4 | 0,2 | 40 ± 11 |
| правое предсердие (мм) | 32,9 ± 4,3 | 0,92 | 33,1 ± 9,4 |
| правый желудочек (мм) | 32,8 ± 4,6 | 0,05 | 30,5 ± 6,1 |
| толщина межжелудочковой перегородки (мм) | 11,1 ± 14 | 0,32 | 11,1 ± 2,2 |
| толщина задней стенки левого желудочка (мм) | 10,6 ± 1,6 | 0,97 | 10,6 ± 2,1 |

*различия достоверны при $P \leq 0,05$.

Помимо этого, в первой группе отмечается относительное увеличение размеров правого желудочка, 32,8 ± 4,6 мм к 30,5 ± 6,1 мм, с Р = 0,05. Размеры левого и правого предсердия, а также толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в группах значительно не различались (табл.1).

## ОБСУЖДЕНИЕ

COVID-19, наносит значительный ущерб сердечно-сосудистой системе, провоцируя как функциональные, так и структурные искажения. В значительной мере, основой для этих изменений служит наличие «доковидных» сердечно-сосудистых заболеваний, в определенной группе пациентов. [2].

Нами зарегистрированы достоверно большие значения КДР левого желудочка, у пациентов с COVID-19 в анамнезе (53,9 ± 5,7мм к 49,9 ± 12,6 мм, Р = 0,05), в сочетании с большим КСР левого желудочка (39,5 ± 6,6 мм к 35,5 ± 10,0 мм, Р = 0,02) и достоверно меньшей фракцией выброса: 49,4 ± 8,8% к 53,1 ± 9,2%, с Р = 0,05. Полученные результаты, созвучны полученным другими исследователями, чьи данные позволяют говорить о том, что изменения геометрии и увеличение массы миокарда ЛЖ, у пациентов, перенесших COVID-19, сопровождаются нарушением его функционального состояния, в частности ухудшением диастолической функции ЛЖ. Помимо этого, у больных с коронавирусной инфекцией в анамнезе, регистрируются изменения показателей правого желудочка, в частности увеличение его базального поперечного размера [6, 7], что перекликается с полученными нами результатами: 32,8 ± 4,6 мм в группе перенесших COVID-19 к 30,5 ± 6,1 мм, в группе без коронавирусной инфекции в анамнезе, Р = 0,05.

Учитывая, что в выборку вошли только пациенты, уже страдающие ИБС, полученные результаты не передают состояния сердечно-сосудистой системы всех лиц, перенесших COVID-19. В связи с этим, необходимо принимать во внимание, что описанные изменения могут быть следствием не только прямого, но и опосредованного действия вируса через развитие de novo и утяжеление проявлений уже имеющейся на момент инфекционного заболевания ишемической болезни сердца

## ВЫВОДЫ

У пациентов с ИБС, перенесших COVID-19 в сравнении с результатами обследования пациентов без коронавирусной инфекции в анамнезе, наблюдается изменение геометрии желудочков, сопровождающееся нарушением диастолической и систолической функции левого желудочка. Также, у больных с COVID-19 в анамнезе, регистрируются изменения показателей правого желудочка, в частности увеличение его базального поперечного размера

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья // Consilium Medicum. 2021. № 23 (12). С. 993-999. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347
2. Вахненко Ю.В., Коротких А.В., Багдасарян Е.А. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;(82):129-145. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-129-145.
3. Паздникова Н.П., Глазкова Н.Г., Буреш Д.С. COVID-19: влияние нового типа коронавирусной инфекции на национальную экономику // Экономика: вчера, сегодня, завтра. 2020. № 10 (2А). С. 169-177. DOI: 10.34670/AR.2020.21.54.015
4. Старичкова А.А., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичков А.А., Литвиненко П.И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме // Лечащий Врач. 2022. № 3. С. 49-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.008
5. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевальде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801
6. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гультяева Е.П. и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. Кардиология. 2022;62(1):13–23/
7. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Iossa D, Bertolino L et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clinical Microbiology and Infection. 2021;27(9):1250–61. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015

---

**УДК: 616.24-008.8-615.252.453**

# *ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*

Суяров А.А., Киреев В.В., Мухтаров Ш.М., Хатамов Х.М, Усманбекова Х.Т.
Институт иммунологи и геномики человека АН РУз

*ХУЛОСА*

***Тадқиқотнинг мақсади.*** *БА билан оғриган беморларда балғамдаги глюкокортикоидларга сезгирликни ўрганиш еди.*

***Материаллар ва усуллар.*** *30 БА беморларининг балғамлари текширилди. Балғамдаги 7 та глюкокортикоид препаратларига бетаметазон, метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, триамсинолон ва небифлусонга сезувчанлик ўрганилди. Усулнинг принципи балғам лимфоцитларининг глюкокортикоидларга сезгирлигини аниқлашга асосланган.*

***Натижалар ва муҳокама.*** *Жуда сезгир беморлар орасида энг кўп триамсинолон, кейин бетаметазон ва гидрокортизон беморларидир ва преднизон учинчи ўринда туради, энг кам ҳолатлар эса небифлусонга тўғри келади. Гидрокортизон жуда сезгир беморларнинг энг кўп ҳолатларини, сўнгра триамсинолон ва бетаметазонни, метилпреднизон ва дексаметазонни учинчи ўринда туради, небифлусон эса энг кичик ҳолатларни ҳам ҳисобга олади. Ва ўртача сезгир беморлар орасида энг кўп ҳолатлар небифлусонга тўғри келади.*

***Хулоса:***

*1. Балғамда энг сезгир триамсинолонга чалинган беморлар, энг кам сезгир эса небифлусонга чалинган беморлардир.*

*2. Худди шу беморда турли хил глюкокортикоид дориларга нисбатан сезгирлик даражаси ҳар хил.*

***Калит сўзлар:*** *бронхиал астма, глюкокортикоидлар, балғам, гормонларнинг сезгирлиги.*

*SUMMARY*

***The aim of the study*** *was to study the sensitivity to glucocorticoids in sputum in patients with BA.*

***Materials and methods.*** *The sputum of 30 BA patients was examined. Sensitivity to 7 glucocorticoid drugs betamethasone, methylprednisolone, dexamethasone, hydrocortisone, triamcinolone and nebiflusone in sputum was studied. The principle of the method is based on determining the sensitivity of sputum lymphocytes to glucocorticoids.*

***Results and discussion.*** *The largest number among very highly sensitive patients are patients to triamcinolone, then to betamethasone and hydrocortisone, and prednisone is in third place, while the smallest number of cases falls on nebiflusone. Hydrocortisone accounts for the largest number of cases of highly sensitive patients, followed by triamcinolone and betamethasone, and methyl prednisone and dexamethasone are in third place, while nebiflusone also accounts for the smallest number of cases. And among moderately sensitive patients, the largest number of cases falls on nebifluson.*

***Conclusions:***

*1. The most sensitive in sputum are patients to triamcinolone, and the least sensitive are patients to nebiflusone.*

*2. The same patient has a different degree of sensitivity to various glucocorticoid drugs.*

***Keywords:*** *bronchial asthma, glucocorticoids, sputum, hormone sensitivity.*

Использование топических глюкокортикоидов для лечения бронхиальной астмы (БА) играет важную роль на протяжении многих лет, т.к. позволяет действовать непосредственно на патологический очаг, уменьшая тем самым число побочных эффектов [2,]4. Однако за почти 70-летнее применение глюкокортикоидов, включая ингаляционные, было отмечено, что во многих случаях отмечается их неэффективность как при местном, так и при системном применении. Так, по данным ряда авторов, частота резистентности к глюкокортикоидам при БА может достигать 30%, что весьма затрудняет её лечение [3,5,6,7]. Положение усугубляется еще и тем, что до недавнего времени практически отсутствовали методики определения чувствительности к глюкокортикоидам, а имеющиеся методики определения чувствительности к препаратам были сложны в исполнении и требовали много времени на их проведение.

Мокрота, выделяемая больными БА, показывает фактическое состояние пораженных бронхов при этом заболевании, и позволяет оценивать также и чувствительность к глюкокортикоидам, включая ингаляционные [2,8]. Это оказывается весьма перспективным в плане подбора препаратов для лечения БА, включая ингаляционные глюкокортикоиды.

Целью исследования явилось изучение чувствительности к глюкокортиодам в мокроте у больных БА,

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовано мокрота 30 больных БА. Из них 14 мужчин и 16 женщин. Средний возраст больных 34 года. Продолжительность заболевания составила от 3 до 20 лет. Диагноз БА устанавливался на основании критериев GINA (2019). Все пациенты имели

III-IV ступень заболевания. До начала лечения пациентам проводилось клинико-рентгенологическое обследование, а также выполнялось исследование чувствительности к 7 глюкокортикодным препаратам бетаметазону, метилпреднизолону, дексаметазону, гидрокортизону, триамцинолону и небифлюзону в мокроте. Принцип метода основан на определении чувствительности лимфоцитов мокроты к глюкокортикоидам.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты приведены в таблице.

**Характеристика чувствительности к глюкокортикоидам больных БА(n=30)**

| препарат | очень высоко-чувствительный | Высоко-чувтсвительный | Средне-чувствительный | Низко-чувствительный | очень низко-чувствительный |
|---|---|---|---|---|---|
| Бетаметазон | 14<br>(46,7%) | 7<br>(23,3%) | 0<br>(0%) | 6<br>(20%) | 3<br>(10%) |
| Метилпреднизолон | 5<br>(16,7%) | 6<br>(20%) | 0<br>(0%) | 6<br>(20%) | 13<br>(43,3%) |
| Дексаметазон | 11<br>(36,7%) | 6<br>(20%) | 1<br>(3,3%) | 6<br>(20%) | 6<br>(20%) |
| Преднизолон | 13<br>(43,3%) | 4<br>(13,4%) | 1<br>(3,3%) | 5<br>(16,7%) | 7<br>(23,3%) |
| Триамцинолон | 18<br>(60%) | 7<br>(23,3%) | 0<br>(0%) | 3<br>(10%) | 2<br>(6,7%) |
| Гидрокортизон | 14<br>(46,7%) | 8<br>(26,6%) | 0<br>(0%) | 5<br>(16,7%) | 3<br>(10%) |
| Небуфлюзон | 3<br>(10%) | 1<br>(3,3%) | 8<br>(26,7%) | 1<br>(3,3%) | 17<br>(56,7%) |

Примечание: в скобках приведено относительное число случаев в %.

Из данных таблицы видно, что наибольшее число среди очень высоко чувствительных составляют пациенты к триамцинолону, затем к бетаметазону и гидрокортизону, а на третьем месте преднизолон, наименьшее же число случаев приходится на небифлюзон. Среди наибольшего числа случаев высоко чувствительных пациентов приходится на гидрокортизон, затем следуют триамцинолон и бетаметазон и на третьем месте расположились метил преднизолон и дексаметазон, наименьшее же число случаев также приходится на небифлюзон. А среди среднечувствительных больных наибольшее число случаев приходится на небифлюзон. Среди низкочувствительных пациентов наибольшее число случаев приходится поровну на бетаметазон, метилпреднизолон и дексаметазон, а наименьшее число – на небифлюзон. Среди очень низко чувствительных наибольшее число случаев приходится на небифлюзон, а наименьшее на бетаметазон и триамцинолон. Следует отметить, что у одного и того же больного отмечалась разная чувствительность к различным препаратам.

Авторами впервые осуществлено комплексное одномоментное определение чувствительности к 7 глюкокортиоидам в мокроте и до настоящего времени в доступной литературе не найдено каких-либо данных об определении чувствительности к глюкокортикоидам в мокроте, а имеющиеся методики включают лишь клинический анализ мокроты и её микробиологическое исследование.

## ВЫВОДЫ:

1. Наиболее чувствительными в мокроте оказываются пациенты к триамцинолону, а наименее чувствительными оказываются пациенты к небифлюзону.

2. У одного и того же пациента оказывается разная степень чувствительности к различным глюкокортикоидным препаратам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демко И.В., Салмина А.Б., Моргун А.В., Малиновская Н.А. Экспрессия Р-гликопротеина на лимфоцитах периферической крови при тяжелых формах бронхиальной астмы и его роль в определении чувствительности к терапии глюкокортикостероидами. Пульмонология. 2007; 3: 41–6.
2. Застрожина А.К, Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы Клиническая фармакология и терапия 2018.5 DOI 10.32756/0869-5490-2018-5
3. Кадушкин А. Г., Таганович А. Д. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Пульмонология. - 2016. - Т. 26, № 6. С. 736-747
4. Княжеская Н.П. Глюкокортикостероиды в тера-

пии бронхиальной астмы «РМЖ» №5.2002 с. 245

5. Миронова Ж.А. Молекулярные механизмы стероидорезистентности при бронхиальной астме: роль интерлейкинов 4 и 13. Казанский медицинский журн. 2011; 6: 880–2.
6. Симакова М. А. Ассоциация полиморфизма генов nr3c1 и mdr1c терапевтической резистентностью глюкокортикоидной терапией у больных бронхиальной астмой Автореф. дисс.. канд. мед. наук Санкт-Петербург – 2011 23С.
7. Терпигорев С.А. и др. Соотношение результатов лечения глюкокортикоидами с их влиянием на моноциты in vitro при бронхиальной астме // Бюлл. эксп.биол и медицины. 2003, т.135, 6, с.683-687.
8. Шапорова Н. Л. Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидрезистентности у больных бронхиальной астмой Автореф. дисс… д-ра мед.наук, Санкт-Петербург, 2003, СПГМУ им.И.П.Павлова, 32 с.

---

**УДК: 616.12-008.46 -036.1 - 085**

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В УЯЗВИМОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Халикова А.О., Абдуллаев Т.А., Цой И.А., Бекбулатова Р.Ш.
Республиканский специализированный научно практический медицинский центр кардиологии МЗ РУз

## *XULOSA*

***Maqsad.*** *Dilatatsion va ishemik kardiomiopatiyalar natijasida kelib chiqqan yurak etishmovchiligining o’tkir dekompensatsiyasi bo’lgan bemorlarda iSGLT2-empagliflozinning markaziy va yurakichi gemodinamikasining parametrlariga ta’sirini o’rganish.*

***Materiallar va uslublar.*** *Tadqiqotda 35 bemordan iborat dekompensatsiyalangan o`tkir yurak etishmovchiligi bilan kasalxonaga yotqizilgan, ular empagliflozinni (kuniga bir marta 10 mg) kasalxonada boshlashni taqqosladilar. Empagliflozin kasalxonada bo’lishning 2-7 kunida, dekompensatsiya bosqichida qo’llanilgan. Bemorlar ikki guruhga bo’lingan: ishemik kardiomiopatiya (IKMP) bilan 1-guruh (n-16), dilatatsion kardiomiopatiya (DKMP) bilan 2-guruh (n-19). DKMPda o’rtacha yosh 41,11±12,69 yoshni tashkil etdi. IKMP bilan kasallangan bemorlarning o’rtacha yoshi 61,31±5,85 yoshni tashkil etdi. Quyidagilar baholandi: yurak urishi va qon bosimi, tana massasi indeksi (TMI), kam tana massasi (KTM), SHOKS, MQQoL, ExoKG. Tadqiqot kasalxonaga yotqizishning 1-2 kunida va kasalxonadan chiqgandan keyin 3 oy o’tgach baholashdan o’tkazildi.*

***Natijalar.*** *KDRni o’rganish natijasida mos ravishda 10,45% va 24,2%, KSR 14,3% va 21,3% (P<0,01). Ikkala guruhdagi OF 9,4% (boshlang’ich holatda) va 6,5% (vaqt o’tishi bilan) (P<0,05) edi. ChB, MJP va ZSLZh o’lchamlari dinamikada mos ravishda 5,7%, 7,5% va 5,1%ga kamaydi (P<0,05). Asosiy IMT va KMT ikkala guruhdagi ko’pchilik ko’rsatkichlarda sezilarli o’zgarishlarni ko’rsatdi. Yurak urishi dastlabki bosqichda 4,4% va davolanishdan keyin 4,6%, KSO (0,14%, 3,5%) va KDO (0,6%, 0,6%) edi. Funktsional sinf 6,6% ga kamaydi (p<0,05). SHOKS mos ravishda 14,67% va 39,2% (P<0,01). MQQoL ning o’sishi 38,5%*

## *SUMMARY*

***Objective.*** *To study the effect of iSGLT2- empagliflozin on the parameters of central and intracardiac hemodynamics in patients with acute decompensation of heart failure caused by dilated and ischemic cardiomyopathies.*

***Materials and methods.*** *The study included 35 patients hospitalized for AHF in which the intra-hospital initiation of empagliflozin (10 mg once a day) was compared. Empagliflozin was prescribed for 2-7 days of hospital stay, in the phase of decompensation. The patients were divided into two groups: group 1 with ischemic cardiomyopathy (ICMP) (n-16), group 2 with dilated cardiomyopathy (DCM) (n-19). The mean age in DCM was 41.11±12.69 years. The average age of ICMP patients was 61.31±5.85 years. The following were assessed: heart rate and blood pressure, body mass index (BMI), lean body mass (LBM), clinical assessment scale (CAS), MQQoL, echocardiography. The study was conducted on the 1-2 day of hospitalization and evaluation 3 months after discharge.*

***Results.*** *As a result of the study of EDV 10.45% and 24.2%, ESV 14.3% and 21.3% (P<0.01), respectively. EF in both groups was 9.4% (at baseline) and 6.5% (over time) (P<0.05). The dimensions of the LA, IVS, and PWLV decreased in dynamics by 5.7%, 7.5%, and 5.1%, respectively (P<0.05). Baseline BMI and LBM showed significant changes in most indicators in both groups. Heart rate was 4.4% at baseline and 4.6% after treatment, SBP (0.14%, 3.5%) and DBP (0.6%, 0.6%). Decreased functional class by 6.6% (p<0.05). CAS 14.67% and 39.2%, respectively, (P<0.01). Increase in MQQoL 38.5% and 36.5% (P<0.01) (Table 2) BMI 4.12% (P<0.05)), LBM - by 6.34%: 5.2% (P<0.05).*

*va 36,5% (P<0,01), IMT 4,12% (P<0,05), KMT - 6,34% ga: 5,2% (P<0,05).*

***Xulosa.*** *Dekompensatsiyalangan o`tkir yurak etishmovchiligi uchun asosiy terapiyaga qo'shimcha iSGLT2 terapiyasi va zaif bosqichda davom etish markaziy va yurakichi gemodinamikasida ijobiy o'zgarishlarga olib keldi, bu nafaqat dekompensatsiya belgilarini kamaytirishga, balki kasallikning etiologiyasidan qat'i nazar 3 oylik kuzatuv davomida ijobiy o'zgarishlarni saqlab qolishga yordam berdi.*

***Kalit so'zlar.*** *O'tkir dekompensatsiyalangan yurak etishmovchiligi, ishemik kardiomiopatiya, kengaygan kardiomiopatiya, zaif faza, empagliflozin, chap qorincha ejeksiyon fraktsiyasi, tana massasi indeksi, yog'siz tana massasi.*

***Conclusion.*** *Additional iSGLT2 therapy to the main therapy for ADHF and continuing in the vulnerable phase led to positive changes in central and intracardiac hemodynamics, which contributed not only to the reduction of signs of decompensation, but also to the preservation of positive changes throughout 3 months of observation, regardless of the etiology of the disease.*

***Keywords.*** *Acute decompensated heart failure, ischemic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, vulnerable phase, empagliflozin, left ventricular ejection fraction, body mass index, lean body mass.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Период непосредственно после острой декомпенсации сердечной недостаточности, известного как «уязвимая фаза» - это время, когда пациенты подвергаются высокому риску повторной госпитализации и смерти. Учитывая акцент на предотвращение таких событий, современные стратегии лечения СН сосредоточены на установлении тщательного амбулаторного наблюдения в течение этого времени.

Тем не менее, существует жизненно важный период в начале впервые диагностированной СН, когда начало и титрование лекарств обычно игнорируются или откладываются. Этот период представляет собой ещё одну уязвимую фазу в лечении СН, когда задержки в соответствующей терапии могут привести к значительному прогрессированию заболевания, которое можно было бы предотвратить. Несмотря на доказательства и рекомендации, пациенты получают субоптимальную терапию, во многом связанное со стереотипами, а титрование лекарств или имплантацию устройств проводят только при ухудшении симптомов. Недавнее исследование, в котором приняли участие 11 064 пациента с впервые развившейся СН и сниженной фракцией выброса, показало, что у 17% пациентов развилось ухудшение СН в среднем через 1,5 года после первоначального диагноза СН. Оценивая 3 основных класса терапии, согласно рекомендациям, исследователи отметили, что в начале ухудшения СН 42,4% пациентов получали только монотерапию, и только 14,1% получали тройную терапию. Из тех, кто проходил терапию, 48%, 61% и 98% пациентов получали >50% целевой дозы ингибиторов РААС, бета-блокаторы и антагонисты минералкортикоидных рецепторов соответственно. Двухлетняя смертность составила 22,5%, а 56% пациентов были повторно госпитализированы в течение 30 дней после обострения СН [1-2]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) – перспективная группа препаратов для лечения СН. В ранее проведенных исследованиях было показано снижение риска сердечно-сосудистой (СС) смерти у пациентов с диабетом 2 типа (СД2) [5–7], а также риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) в среднем на 23% [8]. С учётом относительной безопасности и потенциальных гемодинамических и метаболических эффектов, раннее назначение этой группы препаратов у пациентов с острой декомпенсацией может привести к дополнительному снижению риска повторных госпитализаций и смерти при СН.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние iSGLT2- эмпаглифлозина на параметры центральной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности обусловленных дилатационной и ишемической кардиомиопатиями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходная характеристика пациентов, включённых в исследование представлена в таблице 1. Данные были собраны при поступлении в стационар.

*Таблица1*

**Исходные клинико-функциональные данные пациентов включенных в исследование:**

| Характеристика | n=35 (100%) |
|---|---|
| Мужчины/женщины | 25(71,4%)/10(28,6%) |
| Давность ХСН | 5,03±2,24 |
| Ишемическая кардиомиопатия | 16(45,7%) |
| Дилатационная кардиомиопатия | 19(54,3%) |

Исследование проведено по принципам Хельсинской декларации, после получения письменного согласия на обработку данных.

В открытое наблюдательное исследование было включено 35 больных, госпитализированных по поводу ОСН с одышкой, признаками перегрузки жидкостью и повышенным уровнем натрийуретических пептидов в котором сравнивали внутрибольничное начало приёма эмпаглифлозина (10 мг один раз в сутки), госпитализированных по поводу ОСН с одышкой. Эмпаглифлозин назначался на 2-7 день пребывания в стационаре, в фазе декомпенсации состояния, наряду проведен разгрузно-стимуляционный тест, согласно рекомендациям ЕОС. Для оценки изучаемых показателей больные были разделены на две группы: 1 группа с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) (n-16), 2 группа дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (n-19).

Критериями дилатационной кардиомиопатии явились снижение фракции выброса левого желудочка ниже 40 %, размер полости левого желудочка в диастолу более 6 см, а также, выявленная генетическая предрасположенность. Средний возраст при ДКМП составил 41,11±12,69 лет.

Критериями ишемической кардиомиопатии явились наличие атеросклеротических изменений коронарных артерий, анамнез ПИКС передней стенки ЛЖ.

Средний возраст пациентов ИКМП составил 61,31±5,85 лет.

Оценивались следующие показатели: ЧСС и АД, росто-весовых характеристик: индекс массы тела (ИМТ), тощая масса тела (ТМТ). Клиническое состояние было изучено с помощью шкале оценки клинического состояния по Марееву (2000г) (ШОКС). Для определения качества жизни применялся Миннесотский опросник (MQQoL). Показатели трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) были оценены по стандартной методике в М- и В-режимах. Исследование проводилось на 1-2 день госпитализации с последующей повторной оценкой через 3 месяца после выписки.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica 6.0. Была проведена описательная статистика с вычислением среднего арифметического (M), среднеквадратичного (стандартного) отклонений (G), с приведением процентного соотношения. Значимость различий определяли согласно критериям Манна-Уитни. Различия считали статистически достоверными при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные параметры гемодинамики, ИМТ и ТМТ получавших эмпаглифлозин продемонстрировал изменения большинства показателей в обеих группах. Исходно различие ЧСС между группами составило 4,4% (p>0.05), с достоверным снижением, однако не достигавшей значимого уровня в сравнении между группами. Оценка также не показала достоверных отличий: САД (0,14%, 3,5%) и ДАД (0,6%, 0,6%). При оценке клинического состояния отмечено снижение функционального класса в обеих группах. Данная динамика отразилась в повышении качества жизни пациентов по результатам Миннесотского опросника, где суммы баллов было 38,5% и 36,5% (Табл. 2). Оценивая росто-весовые параметры, были показаны следующие изменения: при неизменности показателей ИМТ, где различия составили 4,12% (P>0,05)), показатель ТМТ в динамике изменился более значимо: 6,34% и 5,2% соответственно групп ИКМП и ДКМП (P<0,05) (Табл. 2.1 и 2.2)

*Таблица 2.1*

**Исходные показатели гемодинамики, ИМТ и ТМТ больных с ИКМП и ДКМП, получавших эмпаглифлозин**

| Параметры | Больные (n-35) (M±SD) | | P |
|---|---|---|---|
| | Исходно ИКМП | Исходно ДКМП | |
| САД, мм.рт.ст. | 115,63±9,31 | 115,79±11,73 | >0,05 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 76,25±,88 | 75,79±1,95 | >0,05 |
| ЧСС, уд/в мин | 90,81±6,62 | 86,84±4,89 | >0,05 |
| ФК по NYHA | 3,25±0,45 | 3,32±0,57 | >0,05 |
| ШОКС, баллы | 7,5±2,92 | 8,79±1,56 | <0,05 |
| MQQoL, баллы | 36,33±6,46 | 59,05±2,05 | <0,01 |
| ИМТ, кг/м² | 29,99±5,15 | 29,18±6,29 | >0,05 |
| ТМТ, кг | 55,86±8,39 | 59,64±3,81 | >0,05 |

*Таблица 2.2*

**Показатели гемодинамики через три месяца лечения с эмпаглифлозином, ИМТ и ТМТ больных с ИКМП и ДКМП**

| Параметры | Больные (n-35) (M±SD) | | P |
|---|---|---|---|
| | Через 3 месяц ИКМП | Через 3 месяц ДКМП | |
| САД, мм.рт.ст. | 112,5±9,31 | 108,95±11,10 | >0,05 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 70,63±4,43 | 71,05±4,71 | >0,05 |
| ЧСС, уд/в мин | 76,76±12,07 | 80,47±18,58 | >0,05 |
| ФК по NYHA | 2,56±0,51 | 2,74±0,57 | >0,05 |
| ШОКС, баллы | 4±2,49 | 2,42±0,86 | <0,01 |
| MQQoL, баллы | 26,92±15,6 | 17,11±8,72 | <0,01 |
| ИМТ, кг/м² | 29,68±4,08 | 28,41±5,24 | >0,05 |
| ТМТ, кг | 55,65±7,59 | 58,70±12,95 | <0,05 |

Примечание: САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ЧСС - частота сердечных сокращений, ИМТ-индекс массы тела, ТМТ- тощий масса тела, ФК- функциональный класс; ШОКС- шкала оценки клинического состояния; MQQoL- миннесотский опросник качество жизни, р-уровень достоверности

В результате изучения параметров внутрисердечной гемодинамики отмечены отличия исходно так и в динамике: КДО изменились на 10,45% и 24,2%, КСО – на 14,3% и 21,3% (P<0,01) соответственно. Это отразилось в повышении ФВ в обеих группах - 9,4% (исходно) и 6,5% (в динамике) (P<0,05). Размеры ЛП, толщина МЖП и ЗСЛЖ уменьшились в динамике на 5,7%, 7,5% и 5,1% соответственно (P>0,05) (Табл. 3.1 и 3.2)

*Таблица 3.1*

**Исходные изменения эхокардиографических параметров при приёме эмпаглифлозина на фоне стандартной терапии**

| Параметры | Больные (n-35) (M±SD) | | P |
|---|---|---|---|
| | Исходно ИКМП | Исходно ДКМП | |
| КДО, мл | 235,53±54,23 | 263,02±63,11 | <0,05 |
| КСО, мл | 161,91±39,34 | 188,96±57,83 | <0,01 |
| ФВ, % | 31,19±7,18 | 28,26±7,17 | <0,05 |
| МЖП, мм | 11,01±2,07 | 10,60±1,4 | >0,05 |
| ЗСЛЖ, мм | 11,23±1,89 | 10,36±1,88 | <0,05 |
| ЛП, мм | 45,63±3,28 | 47,05±6,99 | >0,05 |

*Таблица 3.2*

**Динамические изменения эхокардиографических параметров при приёме эмпаглифлозина на фоне стандартной терапии**

| Параметры | Больные (n-35) (M±SD) | | P |
|---|---|---|---|
| | Через 3 месяца ИКМП | Через 3 месяца ДКМП | |
| КДО, мл | 198,12±60,78 | 261,38±73,59 | <0,01 |
| КСО, мл | 134,22±50,47 | 170,51±58,44 | <0,01 |
| ФВ, % | 35,86±3,23 | 33,51±2,08 | >0,05 |
| МЖП, мм | 10,05±1,09 | 10,87±1,55 | <0,05 |
| ЗСЛЖ, мм | 10,23±1,49 | 10,78±1,34 | >0,05 |
| ЛП, мм | 43,19±1,95 | 45,82±2,04 | >0,05 |

Примечание: ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП -ётолщина межжелудочковой перегородки, КСО – конечно систолический объем, КДО – конечно диастолический объем ЛП - левое предсердие, ФВ-фракция выброса; р- уровень достоверности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиомиопатии (КМП) – группа заболеваний сердца, в основе которых лежит поражение миокарда известной или неясной этиологии, клинически проявляющаяся в основном симптомами и признаками сердечной недостаточности. Самыми распространёнными формами КМП является дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), характеризующаяся развитием дилатации полостей сердца, возникновением систолической дисфункции, но без увеличения толщины миокарда [7] и ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), которая может развиться вследствие или диффузных морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической ишемии миокарда, или перенесённого переднего инфаркта миокарда в анамнезе [8]. В своём дебюте, как ДКМП и ИКМП являются весьма грозными заболеваниями, с высокой смертностью и инвалидизацией. При дилатационной кардиомиопатии это тем более актуально по причине более молодого возраста пациентов. Сердечная недостаточность, обуславливающая основное течение заболевания, характеризуется быстропрогрессирующим течением и крайне негативным прогнозом, достигая уровня смертности в 50% в течение 5 лет каждого второго пациента [9]. При лечении декомпенсированной сердечной недостаточности (ОДСН), обусловленной ДКМП или ИКМП, основное лечение направлено на поддержание гемодинамики и редукции отёчного синдрома, с использованием вазодилататорной и инотропной терапии.

Идея более раннего назначения стандартной терапии СН в период ее обострения не нова, однако при её назначении часто возникает чрезмерное снижение АД, усугубляющее и замедляющее вывод пациента из состояния декомпенсированной СН.

Ингибиторы натрия-глюкозного транспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) - новый класс препаратов, одобренный для лечения и профилактики СН. В исследовании EMPEROR-Reduced эмпаглифлофин в дозе 10мг в сутки более чем у 1863 пациентов ФВЛЖ≤40%(1867 плацебо) способствовал 30%-снижению общего числа пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности [10].

Эмпаглифлозин обладает выгодными метаболическими и гемодинамическими эффектами, которые напрямую и косвенно способствуют более эффективному лечению при ОДСН. Способствуя кетогенезу, улучшению сердечного метаболизма и продукции сердечного аденозинтрифосфата (АТФ) эмпаглифлозин оказывает благоприятное воздействие на сердце и почки, повышая эффективность соотношения энергия/результат [12]. Вызывая опосредованный глюкозурией осмотический диурез и, возможно (по крайней мере, временно) натрийурез, назначение эмпаглифлозина было связано с более выраженным суточным диурезом, без влияния на показатели АД и уменьшения почечной фильтрации [16,17]. Более того, в отличие от петлевых диуретиков увеличение диуреза, наблюдаемое при лечении ингибиторами SGLT2, не сопровождается повышенной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16]. Гемодинамически это вызывает увеличение клиренса воды без сдвигов электролитов и уменьшение объема плазмы и уменьшение интерстициальной жидкости, а не внутрисосудистого объема по сравнению с традиционными диуретиками.

Раннее назначение иSGLT2 имело долгосрочные положительные эффекты. Так например, в исследовании EMBRACE-HF эмпаглифлозин снижал давление в легочной артерии, что не объяснялось мочегонным эффектом эмпаглифлозина в отдельности.

Напомним, что ОДСН представляет собой гемодинамическое состояние, при котором системный кровоток не в состоянии обеспечить насущные потребности тканей и служит вторичным по отношению к дестабилизации комплекса физиологических взаимодействий между сердцем периферическими сосудами и поддерживающих их нейрогуморальных систем [12]. Кроме того, интересная зависимость выявлена между ИМТ, выживаемостью и этиологией ХСН. После поправки на возраст, пол, ФК ХСН по NYHA, ФВ ЛЖ, сопутствующие заболевания и проводимую терапию ИМТ оставался независимым предиктором выживаемости у пациентов с неишемической этиологией ХСН. Таким образом, согласно результатам представленного исследования «парадокс ожирения» в долгосрочной перспективе наблюдается только у пациентов с неишемической ХСН.

ХСН по своей сути является катаболическим состоянием- достаточно такие пациенты имеют признаки кахексии, которая, в свою очередь, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и высоким риском смерти. Более того, имеются данные, что у пациентов, у которых избыточная масса тела или ожирения присутствуют до развития ХСН, риск смерти после развития ХСН ниже, чем у больных с нормальным весом. У пациентов с ХСН потеря веса связана с повышенным риском смерти.

В нашем исследовании, пациенты ДКМП характеризовались более молодым возрастом, по сравнению с пациентами с ИКМП, имели более худшее состояние и низкое качество жизни при поступлении в стационар, выразившееся в большей суммы баллов по ШОКС и Миннесотскому опроснику, возможно связанное опять же с более молодым возрастом, когда компенсаторные механизмы организма не столь выражены как при ИКМП. Интересно отметить, что назначение эмпаглифлозина приводило к достоверно большему влиянию на качество жизни этих пациентов спустя 3 месяца после выписки, хотя и не отразившееся в увеличении ФВЛЖ. В то же время больные ИКМП характеризовались большими изменениями со стороны внутрисердечной гемодинамики, уменьшением объёмных показателей и улучшения ФВЛЖ. Показатели центральной гемодинамики существенно не изменились, что однако является положительным моментом у пациентов с ОДСН и находящихся в уязвимой фазе, т.к. позволяет более быстрому титрованию ингибиторов РААС, БАБ и АМКР.

## ВЫВОДЫ

Дополнительная терапия iSGLT2 к основной терапии ОДСН и продолжающейся в уязвимой фазе привела к позитивным изменениям центральной и внутрисердечной гемодинамики, что способствовала не только к редукции признаков декомпенсации, но и сохранению положительных сдвигов на протяжении 3х месяцев наблюдения, независимо от этиологии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019;73(8):935-944. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.049
2. Gracia E, Hamid A, Butler J. Timely Management of New-Onset Heart Failure. Ci rculation.2019;140(8):621-623. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035452
3. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
4. Voors AA, Van Veldhuisen DJ. Why do drugs for acute heart failure fail? Eur J Heart Fail. 2012;14:955-6. doi:10.1093/eurjhf/hfs122.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with

type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. Eur Heart J. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728. Erratum for: Eur Heart J. 2016;37(19):1535-7

7. Arboix A, Alioc J. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. Current Cardiology Reports. 2010;6(3):150-161. doi: 10.2174/157340310791658730
8. Остроумов Е.Н., Абрамова Н.Н., Котина Е.Д., Захаревич В.М., Вицукаев В.В., Слободяник В.В., Саитгареев Р.Ш., Шумаков Д.В. Ишемическая кардиомиопатия или аневризма левого желудочка? Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(2):1117
9. Halliday BP, Gulati A, Ali A, Newsome S, Lota A, Tayal U, Vassiliou VS, Arzanauskaite M, Izgi C, Krishnathasan K, Singhal A, Chiew K, Gregson J, Frenneaux MP, Cook SA, Pennell DJ, Collins P, Cleland JGF, Prasad SK. Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2018 Oct;20(10):1392-1400.
10. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure Milton Packer, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D., Gerasimos Filippatos, M.D., Stuart J. Pocock, Ph.D., Peter Carson, M.D., James Januzzi, M.D., Subodh Verma, M.D., Ph.D., Hiroyuki Tsutsui, M.D., Martina Brueckmann, M.D., Waheed Jamal, M.D., Karen Kimura, Ph.D.
11. Yurista SR, Silljé HH, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, van Goor H, van Veldhuisen DJ, de Boer RA, Westenbrink BD. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2019;21:862–873.
12. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, Suda N, Siwakoti K, Ahmad T, Jacoby D, Riello R, Bellumkonda L, Cox Z, Collins S, Jeon S, Turner JM, Wilson FP, Butler J, Inzucchi SE, Testani JM. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. Circulation 2020;142:1028–1039.
13. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. J Am Heart Assoc 2018;7:e007046.
14. Boorsma EM, ter Maaten JM, Damman K, Dinh W, Gustafsson F, Goldsmith S, Burkhoff D, Zannad F, Udelson JE, Voors AA. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Cardiol 2020;17:641–655.
15. Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, Jermyn R, Shavelle DM, Tang F, Lamba S, Bhatt K, Brush J, Civitello A, Gordon R, Jonsson O, Lampert B, Pelzel J, Kosiborod M. Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial. Circulation 2021;143:1673–1686.
16. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action. Diabetes Care 2020;43:508–511.

---

# ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.37:612.017

## ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ ФЛАВОНОИДА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ РАСТЕНИЯ СУМАХ ДУБИЛЬНЫЙ

Ильчибаева А.Б., Исмаилова А.А., Убайдуллаев С.А., Петрова Т.А., Розумбетов Р.Ж., Каримова Д.С.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

*XULOSA*

***Maqsad.*** *Erta faollashuv belgisi (CD-38+) bo'yicha tajribada «X» moddasining immunotrop xususiyatlarini aniqlash, shuningdek, uning turli dozalarda (in vitro) interferon-alfa (IFN-α) va interferon-gamma (IFNγ) ishlab chiqarishga ta'sirini o'rganish.*

***Materiallar va tadqiqot usullari.*** *Limfotsitlarda CD38+ ifodasini tekshirish, OOO Sorbent, Moskva tomonidan ishlab chiqarilgan monoclonal antitanalar yordamida amalga oshirildi. IFN-a, IFN-γ ning 100 mg va 250 mg dozalarda «X» moddasi ta'sirida ishlab chiqarilishini o'rganish uchun «X» moddasining o'z-o'zidan va induktsiya qilish qobiliyati aniqlandi. IFN-α va IFN-γ diagnostikasi uchun ELISA test tizimlaridan foydalandik "Vector-Best", (Novosibirsk, 2020). Statistik ishlov berish graphpad Prism kompyuter dasturlari yordamida amalga oshirildi.*

***Natijalar.*** *In vitro «X» moddasining immunotrop xususiyatlarining immunologic tadqiqotlari o'tkazildi: eksperimentda erta faollashuv belgisi CD38+ ifodasini o'rganish; 100 mg va 200 mg dozada «X» moddasining IFN-α va IFN γ ishlab chiqarishga ta'sirini in vitro- da amaliy sog'lom va o'tkir respirator virusli infeksiyalari bo'lgan bemorlarda o'rganish.*

***Xulosa.*** *«X» moddasi 100 mg va 250 mg dozalarda erta faollashuv belgisiga (SD-38+) immunostimulyator ta'sir ko'rsatmaydi. In vitro «X» moddasining interferonni qo'zg'atuvchi xususiyatlarini o'rganish sog'lom odamlarda o'rganilgan dozalarda uning faolligi aniqlanmadi. In vitro O'RVI bilan og'rigan bemorlarda 100 mg va 250 mg dozada tekshirilayotgan moddaning interferon tizimiga ogohlantiruvchi ta'sir ko'rsatmagan.*

***Kalit so'zlar:*** *immunologik tadqiqotlar, flavonoidlar, immunitet, immunotrop xususiyatlar.*

*SUMMARY*

***Objective.*** *To determine the immunotropic properties of the substance "X" in the experiment on an early activation marker (CD38+), and also to study its effect on the production of interferon-alpha (IFN-α) and interferon-gamma (IFN-γ) at different doses (in vitro ).*

***Material and methods.*** *Verification of CD38+ expression on lymphocytes was carried out using monoclonal antibodies produced by OOO Sorbent, Moscow. To study the production of both IFN-α, IFN-γ under the influence of substance "X" in doses of 100 mg and 250 mg, the spontaneous and inducing ability of substance "X" was determined. We used ELISA test systems for the diagnosis of IFN-α and IFN-γ, produced by Vector-Best, Novosibirsk, 2020. Statistical processing was carried out using computer programs graphpad Prism.*

***Results.*** *Immunological studies of the immunotropic properties of substance "X" in vitro were carried out: study of the expression of the early activation marker CD38+ in the experiment; study of the effect of substance "X" at a dose of 100 mg and 200 mg to the production of IFN-α and IFN-γ.in an experiment on practically healthy and patients with acute respiratory viral infections in vitro.*

***Conclusions***. *Substance "X" does not have an immunostimulatory effect on the early activation marker (CD38+) at doses of 100 mg and 250 mg. An in vitro study of the interferon-inducing properties of substance "X" did not reveal its activity in the studied dosages in healthy individuals.*

*There was no stimulating effect on the interferon system of the test substance at a dose of 100 mg and 250 mg in patients with acute respiratory viral infections in vitro*

***Keywords:*** *immunological studies, flavonoids, immunity, immunotropic properties*

Хорошо известно, что в настоящее время клиническая иммунология занимается изучением вопросов диагностики и лечения больных с различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы. Препараты для устранения иммунологических сдвигов в организме широко используются в практике лечения различных патологических состояний [7,8]. В настоящее время проводится широкий поиск новых антивирусных препаратов с использованием современных методов [1,2,3,6,]. Одним из основных источников таких препаратов являются вещества растительного происхождения [14,15]. Особое место среди них занимают растительные полифенолы, в частности флавоноиды. Эти соединения широко распространены в растительном мире. Хорошо известно, что природные флавоноиды, обладают [9,11,12] противовирусной, противовоспалительной и др. активностью. Уже давно исследуются антивирусные и иммунотропные свойства ряда веществ этого класса [4,13]. Доказано, что многочисленные эффекты флавоноидов в клетках зависят не от их классических антиоксидантных свойств, а от способности оказывать модулирующее действие на различные компоненты каскадов внутриклеточной передачи сигналов, включая каскады тирозинкиназ, МАР-киназ, протеинкиназы С и др. [5,10,]. Становится понятным важность поиска новых веществ, на основе растительного происхождения.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить иммунотропные свойства вещества «Х» в эксперименте на ранней маркер активации (СД-38+), а также изучить его влияние на продукцию интерферона-альфа (ИФН-α) и интерферона- гамма (ИФН-γ) в разных дозах (in vitro)

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования послужил флавоноид, выделенный сотрудниками института биоорганической химии АН РУз из растения Сумах дубильный Rhus coriaria (Totum), который относится к классу эллаготанинов, В дальнейшем мы назвали этот флавоноид условно вещество «Х».

Исследования проводились в лаборатории фундаментальной иммунологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Для проведения исследований была использована венозная кровь 10 практически здоровых лиц и 15 больных с ОРВИ. Из венозной крови выделили лимфоциты на градиенте плотности «Гледол», затем клетки инкубировали с исследуемым веществом «Х»,в дозировке 100 мг и 250 мг на пробу. Внутренним контролем служили лимфоциты, инкубированные с добавлением физиологического раствора. Инкубировали в течение 1 часа при температуре 37 градусов. Затем проводили верификацию экспрессии CD38+ на лимфоцитах с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент», Москва.

Для изучения продукции ИФН- α, ИФН-γ под влиянием вещества «Х» в дозах 100 мг и 250 мг, взята кровь 10 практически здоровых лиц (6 мужчин и 4 женщины в возрасте от 26 до 45 лет) и 15 пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией (8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 28 до 47 лет), обратившихся в поликлинику за консультацией в Институт иммунологии и геномики человека. Все жители города Ташкента.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПОНТАННОЙ ПРОДУКЦИИ ИНТЕРФЕРОНОВ.

Венозную кровь (5 мл) здоровых и пациентов ОРВИ собирали в пробирки с антикоагулянтом (гепарином). Из пробирки с кровью брали 1 мл и добавляли 4 мл среды 199. Для спонтанной продукции интерферонов пробирку оставляли при +37С на 24 часа, затем собирали плазму, в которой определяли содержание спонтанной продукции интерферонов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВА «Х»

Для определения индуцирующей активности представленного флавоноида в пробирку с кровью, разведенной средой 199 добавляли разные дозы вещества: 100 мг и 250 мг, пробирки оставляли при +37С на 24 часа, затем собирали плазму, в которой определяли содержание интерферонов.

Для исследования интерферон-индуцирующей активности мононуклеаров под влиянием изучаемого вещества «Х» использовали иммуноферментные тест-системы для диагностики ИФН–α и ИФН-γ, производства, «Вектор-Бест», Новосибирск, 2020г.

Стат.обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программ graphpad Prism

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Экспериментальные исследования экспрессии маркера ранней активации представлены в таблице 1.

Результаты исследования показали, что в группе практически здоровых лиц экспрессия CD38+ в среднем составила 27,2±1,6%, что характеризует среднее значение экспрессии данного маркера на лимфоцитах, и свидетельствует об активации лимфоцитов в пределах нормы. В группе лиц с ОРВИ выявлено, что экспрессия CD38+ в среднем составила 35,2±1,4%, что проявляется в напряжении клеточного звена иммунитета на фоне острой вирусной инфекции. При воздействии исследуемого вещества в различных дозах на иммунные клетки практически здоровых лиц, достоверных изменений не выявлено. Полученные результаты согласуются с данными литературы, где указано о том, что изменения со стороны клеточных факторов иммунитета в группе практически здоровых лиц под воздействием иммунотропных лекарственных веществ не наблюдается, что еще раз свидетельствует о том, что в норме иммунотропные лекарственные вещества не стимулируют экспрессию ранних маркеров активации на лимфоцитах. Наши результаты показали, что исследуемый препарат в различных дозах не влияет на экспрессию CD38+ на иммунных клетках в группе практически здоровых лиц.

Дальнейшей анализ полученных результатов свидетельствует о том, что значения CD38+ после инкубации лимфоцитов больных с веществом «Х» в различных дозах достоверно не различались. Наблюдалась тенденция к снижению экспрессии данного активационного маркера, что свидетельствует о способности изученных лекарственных веществ подавлять выраженную активацию рецепторов на клеточных мембранах иммунных клеток. Наиболее сниженная экспрессия CD38+ наблюдалась под влиянием вещества «Х» с использованием дозы 250 мг, что составило 26,8±1,31%.

*Таблица 1*

**Значения CD38+ до и после инкубации с веществом «Х» в различных дозах у здоровых лиц и больных с ОРВИ (M±m)**

| Показатель (%%) | здоровые (контроль) | Больные | здоровые с веществом «Х» 100 мг | здоровые с веществом «Х» 250 мг | больные с веществом «Х» 100 мг | больные с веществом «Х» 250 мг |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CD38+ | 27,2±1,6 | 35,2±1,4* | 27,4±0,9 | 28,2±1,4 | 28,2±1,4 | 26,8±1,31 |

Примечание: * - достоверность различий с контролем.

Следующий этап исследований был посвящен изучению интерферон-индуцирующей активности флавоноида в дозе 100 и 250 мг на здоровых лицах. Данные представлены в таблице 2.

*Таблица 2*

**Интерферон-индуцирующая активность вещества «Х» в различных дозах (здоровые), M±m**

| Значения | Индукция вирусным антигеном (контроль) | Внутренний контроль (спонтанная продукция) | Индукция веществом «Х»100мг | Индукция веществом «Х» 250 мг |
|---|---|---|---|---|
| ИФН-α, пг/мл | 169,58±6,52 | 17,45±7,3 | 8,5±0,19* | 9,3±1,52* |
| ИФН-γ, пг/мл | 16,63±2,10 | 13,1±2,9 | 15,44±1,16 | 16,28±1,34 |

Примечание: * - достоверность различий между группами с внутренним контролем.

Положительный контроль в данном исследовании представлен группой, в которой проводилась индукция вирусным антигеном (в данном случае была использована вакцина от гриппа Инфлювак). Надо отметить, что выработка ИФН-γ практически не происходит под влиянием вирусных антигенов, видимо поэтому нами были получены данные, близкие к результатам спонтанной продукции.

Внутренним контролем служила спонтанная продукция интерферонов альфа и гамма. Исследование продукции ИФН-α и ИФН-γ под влиянием вещества «Х» в различных дозах на иммунные клетки здоровых лиц, не выявило достоверных изменений, что свидетельствует о том, что препарат не оказывает эффекта на индукцию ИФН-α клетками иммунной системы, тем самым не раздражая их и не вызывая их активацию. Наоборот, вещество «Х» в исследуемых дозах подавляло выработку ИФН-α по сравнению со спонтанной продукцией.

Как было отмечено выше, положительным контролем явилась группа, где проводилась индукция вирусным антигеном. В группе лиц с ОРВИ выявлено, что спонтанная продукция ИФН-α была незначительно увеличена, что характеризует физиологическое течение вирусного процесса. Спонтанная продукция послужила показателем внутреннего контроля, и оказалась истинной продукцией у пациентов с ОРВИ.

Далее представлены результаты, характеризующие влияние вещества «Х» на клетки иммунной системы у больных ОРВИ. Результаты представлены в таблице 3. С точки зрения иммунологии, такая раскладка в отсутствии дополнительной продукции ИФН-α является достаточно удачной, так как не стимулирует выработку самого мощного провоспалительного белка. И его уровень должен полностью контролироваться иммунной системой организма.

Так, в таблице 3 показано, что индукция ИФН-α по сравнению с данными контроля (вирусный антиген, являющейся и положительным контролем) не наблюдался. У пациентов с ОРВИ наблюдается незначительная спонтанная продукция. Но под воздействием вещества «Х» в различных дозах индукция ИФН-α не произошла, что еще раз свидетельствует о том, что нами не выявлены ИФН-α индуцирующие свойства изучаемого вещества «Х».

Изучение уровня ИФН-γ показало, что также не наблюдается достоверной выработки ИФН-γ под влиянием вещества «Х» 100 и 250 мг. Но имеется тенденция к незначительной продукции ИФН-γ, принято считать, что такая незначительная продукция может быть важной у лиц с низкой продукцией ИФН-γ, то есть с низким содержанием спонтанной продукции (часто ситуация с низким спонтанным уровнем ИФН-γ характерна для лиц с хроническими вирусными заболеваниями часто-рецидивирующим течением, например, герпетические инфекции). Так, при спонтанной индукции (без препарата) уровень ИФН-γ, составил – 14,8±3,3 пг/мл. А в результате суточной инкубации с веществом «Х» 100 мг и 250 мг, продукция ИФН-γ была незначительно повышена, но не достоверно отличалась от внутреннего контроля (со спонтанной продукцией), и внешним контролем (с вирусным антигеном). Так, уровень ИФН-γ был при инкубации с флавоноидом 100 мг – 16,82±1,42 пг/мл, а в дозе 250 мг – 18,83±1,70 пг/мл.

Следовательно, индукции ИФН-α не наблюдается под влиянием вещества «Х» в дозах 100 и 250 мг. Со стороны ИФН-γ наблюдается незначительная продукция, что рассматривается как способность лекарственных веществ к незначительной продукции

ИФН-γ. Мы знаем, что дополнительная активация выработки эндогенных интерферонов может способствовать дополнительной продукции медиаторов специфического воспаления.

*Таблица 3*

**Интерферон-индуцирующая активность вещества «Х» в различных дозах (пациенты с ОРВИ), M±m**

| Значения | Индукция вирусным антигеном (контроль) | Внутренний контроль (спонтанная продукция) | Индукция веществом «Х» 100мг | Индукция веществом «Х» 250 мг |
|---|---|---|---|---|
| ИФН-α, пг/мл | 181,41±8,11 | 15,37±4,85 | 10,63±0,2 | 13,34±1,97 |
| ИФН-γ, пг/мл | 18,92±2,70 | 14,8±3,3 | 16,82±1,42 | 18,83±1,70 |

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что экспрессия раннего маркера активации на лимфоцитах CD38+ с наиболее низким значением, приближенным к норме наблюдалось в группе пациентов с ОРВИ при инкубации с веществом «Х » в дозе 250 мг.

Индукция ИФН-альфа не наблюдалась под влиянием исследуемого вещества в дозах 100 и 250 мг, что свидетельствует, о том, что изучаемое вещество не обладает свойствами индуктора интерферонов.

ВЫВОДЫ:

1. Вещество «Х » не оказывает иммуностимулирующего действия на маркер ранней активации (СД-38+) в дозах 100 мг и 250 мг

2. Исследование in vitro интерферон-индуцирующих свойств вещества «Х» не выявило его активности в исследуемых дозировках у здоровых лиц

3. Не выявлено стимулирующего эффекта на систему интерферонов исследуемого вещества в дозе 100 мг и 250 мг у больных с ОРВИ in vitro

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 633 с.
2. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения.М.: Изд-во ЭКСМО, 2012 г. – с.186.
3. Тотолян А.А. Возможности иммунологической лабораторной диагностики / XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Школа для практикующих врачей по специальности «Аллергология и иммунология», Москва, 7 апреля 2015 г.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. - 1999. - № 1. - С. 14-17Ж
5. Bhowmik D., Nandi R., Kumar D. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 3. – P. 415-420.
6. Cheng L., Zheng W., Li M. et al. Citrus Fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2 // Virol. J. – 2020. – Vol. 6. – P. 160.
7. Choi H.J., Kim J.H., Lee C.H. et al. Antiviral activity of quercetin 7-rhamnoside against porcine epidemic diarrhea virus // Virol. J. – 2009. – Vol. 8. – P. 460.
8. Clark K.J., Grant P.G., Sarr A.B. et al. An in vitro study of the aflavins extracted from black tea to neutralize bovine rotavirus and bovine coronavirus infections // Vet. Microbiol. – 1998. – Vol. 63, №2-4. – P. 147-157.
9. DeClercq E. Anti-HIV drugs: 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – Vol. 33. – P. 307-320.
10. Martínez G, Mijares MR, De Sanctis JB. Effects of Flavonoids and Its Derivatives on Immune Cell Responses. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019;13(2):84-104.
11. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J. Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response. Molecules. 2016 May 12;21(5):623.
12. Pei R, Liu X, Bolling B. Flavonoids and gut health. Curr Opin Biotechnol. 2020 Feb;61:153-159.
13. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. Nutrients. 2013 Jun 10;5(6):2128-43.
14. Vrachnis N, Zygouris D, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Fotiou A, Panagopoulos P, Kolialexi A, Pappa K, Mastorakos G, Iliodromiti Z. Effects of Hormone Therapy and Flavonoids Capable on Reversal of Menopausal Immune Senescence. Nutrients. 2021 Jul 10;13(7):2363.
15. Yi YS. Regulatory Roles of Flavonoids on Inflammasome Activation during Inflammatory Responses. Mol Nutr Food Res. 2018 Jul;62(13):e1800147. doi: 10.1002/mnfr.201800147. Epub 2018 Jun 19.

------------------------------------------------------------

## ХИРУРГИЯ

**УДК: 616.361.002.1-621.386**

# *ЎТКИР ХОЛАНГИТНИ КОМПЛЕКС ХИРУРГИК ДАВОЛАШДА ДИАПЕВТИК ВА РЕНТГЕН–ЖАРРОҲЛИК АРАЛАШУВЛАРИНИ КЛИНИК САМАРАДОРЛИГИ*

Шоназаров И.Ш., Курбаниязов З.Б., Хамидов О.А., Нурмурзаев З.Н.,
Саидмуродов К.Б., Абдукадиров У.К.
Самарқанд давлат тиббиёт университети

*РЕЗЮМЕ*

***Актуальность.*** *Гнойный холангит – одно из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих осложнений заболеваний желчных путей, представляющее собой острое воспаление желчных протоков, возникающее на фоне устойчивого нарушения оттока желчи.*

***Цель исследования****. Улучшение результатов комплексного хирургического лечения больных острым гнойным холангитом доброкачественного генеза путем оптимизации тактических и технических аспектов.*

***Материал и методы.*** *Проанализированы результаты хирургического лечения 144 больных острым гнойным холангитом.*

***Результаты.*** *Этапное хирургическое лечение с учетом степени тяжести острого гнойного холангита и применением предварительных декомпрессивных вмешательств на желчевыводящих протоках позволило купировать явления холестаза и гнойной интоксикации, улучшить результаты радикальных операций. Оптимизация тактико – технических аспектов комплексного хирургического лечения острого гнойного холангита как осложнения желчнокаменной болезни способствовало улучшению результатов лечения за счет раннего купирования холангита, предупреждения образования абсцессов печени и развития билиарного сепсиса. При этом достигнуто уменьшение послеоперационных гнойно – септических и холемических осложнений с 24,5% до 12,1%, летальности с 8,2% до 2,4%.*

***Ключевые слова:*** *Желчнокаменная болезнь, острый гнойный холангит, хирургическая тактика.*

*SUMMARY*

***Relevance .*** *Purulent cholangitis is one of the most severe and life-threatening complications of biliary tract diseases, which is an acute inflammation of the bile ducts that occurs against the background of a persistent violation of bile outflow..*

***The aim of the study.*** *Improving the results of complex surgical treatment of patients with acute purulent cholangitis of benign genesis by optimizing tactical and technical aspects.*

***Material and methods.*** *The results of surgical treatment of 144 patients with acute purulent cholangitis were analyzed .*

***Results.*** *Staged surgical treatment, taking into account the severity of acute purulent cholangitis and the use of preliminary decompressive interventions on the bile ducts, made it possible to stop the phenomena of cholestasis and purulent intoxication , and improve the results of radical operations . Optimization of the_ _ tactical and technical aspects of the complex surgical treatment of acute purulent cholangitis as a complication of cholelithiasis contributed to the improvement of treatment results due to early relief of cholangitis, prevention of liver abscesses and the development of biliary sepsis. At the same time, a decrease in postoperative a purulent - septic and cholemic complications was achieved from 24.5% to 12.1%, mortality from 8.2% to 2.4%.*

***Keywords:*** *Cholelithiasis, acute purulent cholangitis, surgical tactics.*

Йирингли холангит – ўт йўллари касалликларининг энг оғир ва ҳаёт учун хавф солувчи асоратларидан бири бўлиб, сафро оқишининг турғун бузилиши оқибатида келиб чиқадиган ўт йўлларининг ўткир яллиғланиши ҳисобланади. Сафро оқимининг бузилишига асосий сабаб бу ўт-тош касаллиги ҳисобланади. Ер юзида яшайдиган аҳолининг ҳар ўнинчиси ўт-тош касаллигидан азият чекади ва унинг асорати сифатида 20-30% ҳолатларда холедохолитиаз учрайди [1, 3, 8].

Йирингли холангит илгари механик сариқлик билан ҳамроҳ кечади деб қаралган бўлса, ҳозирги кунга келиб алохида ўзига хос кечувчи муаммо сифатида тан олинган. Бу унинг холангиоген сепсиснинг ривожланишида мухим ўрин тутиши ва унинг оқибатида ўлим кўрсаткичининг юқори бўлиши (15-60%)

билан боғлиқдир [4, 7]. Ўткир холангитни даволаш натижаларининг қониқарсизлиги, ушбу касалликни комплекс жарроҳлик усулида даволашнинг тактик ва техник жиҳатларини мақбуллаштиришни тақозо этади [2, 5, 6].

## ТАДҚИҚОТНИНГ МАҚСАДИ

Ўт-тош касаллиги оқибатида ривожланган яхши сифатли ўткир йирингли холангитни жарроҳлик усулида комплекс даволашнинг тактик- техник жиҳатларини мақбуллаштириш орқали даволаш натижаларини яхшилашдан иборат бўлди.

## МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

2000 – 2021 йиллар давомида ўт-тош касаллигининг асорати сифатида юзага келган ўткир йирингли холангит билан даволанган 144 нафар беморларнинг даволаш натижалари кўрсатилган. Беморларнинг 91 нафари аёл (63,2%) ва 53 нафарини эркаклар (36,8%) ташкил этди. Уларнинг ёши 33 дан 81 ёшгача бўлиб, ўртача ёш 53,2±6,2 га тенг бўлди.

112 нафар (78%) беморларда ўт чиқариш тизими касалликларининг давомийлиги 5 йилдан кўп бўлган, беморларнинг (73,6%) 3/4 қисми эса касаллик бошланишидан сўнг 3 суткадан ортиқ бўлган вақтдан кейин касалхонага ётқизилди. 3 суткагача давомийликдаги холангит 38 нафар (26,4%) беморларда, 3 суткадан 7 суткагача 78 нафар (54,2%) беморларда ва 7 суткадан кўпроқ давомийлик 38 нафар (26,4%) беморларда аниқланди.

Ўткир холангит хуружининг дастлабки кунларида беморларда (89,9%), ўнг қовурға ёйи ости ҳамда эпигастрал соҳадаги оғриқга шикоят қилишди. Шу билан бирга хуруждан кейин 4 кун, ёки ундан ортиқ вақт ўтишидан сўнг эса оғриқдан шикоят қилувчи беморлар сони анча камайди (67,3%), аммо холангитнинг йирингли– яллиғланишли асоратлари билан беморлар сонининг ортиши кузатилди (83,6%).

Ўткир йирингли холангит ўт-тош касаллигининг асорати сифатида холедохолитиаз ва сурункали тошли холецистит сабабли 82 нафар (56,9%) беморларда, ўткир тошли холецистит ва холедохолитиаз сабабли эса 62 нафар (43,1%) беморларда юзага келган бўлиб, бунда 29 нафар беморларда ўткир деструктив холециститли перитонитнинг ҳар-хил турлари (7 ҳолатда тарқалган, 22 та - маҳаллий) билан асоратланганлиги аниқланди.

Ўткир йирингли холангитни ташҳислаш клиник кўриниши (Шарко триадаси, Рейнолдс пентадаси), лаборатор ва инструментал текшириш усуллари (сонография, ретроград панкреатохолангиография, МР– холангиография) асосида бажарилди (1-расм). Якуний ташҳис ўт йўллари деворидаги ва сафро суюқлигининг ўзига хос ўзгаришларига қараб ҳамда сафро микрофлорасини аниқлаш орқали қўйилган.

А Б

*1 – расм.* Сонограмма (А) ва МР-холангиограмма (Б). Ўткир йирингли холангитда холедохолитиаз, жигар ичи, жигардан ташқари ўт йўлларининг кенгайиши.

## НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ МУХОКАМАСИ

Беморлар тадқиқот мақсади ва вазифаларига мос ҳолда 2 қиёсий гуруҳга бўлинган. Таққослаш гуруҳини 2000 – 2009 йиллар давомида ўт-тош касаллигининг асорати сифатида юзага келган ўткир йирингли холангит сабабли жарроҳлик амалиёти ўтказилган 61 нафар (42,4%) беморлар ташкил этди. Тадқиқотнинг асосий гуруҳини эса 2010 – 2021 йиллар давомида, клиникада ишлаб чиқилган жарроҳлик усулида даволаш ўтказилган 83 нафар (57,6%) беморлар ташкил этди.

Омиллар таҳлили шуни кўрсатдики, 2000–2009 йиллар давомида ўткир йирингли холангит билан беморларнинг жарроҳлик даволаш натижаларини қониқарсиз бўлишининг асосий сабаблари жигар холангиоген абсцесслари ва билиар сепсис ривожланиши бўлган. Ўлим 8,2% ни ташкил этди (5 нафар беморда). Операциядан кейинги даврда турли хилдаги йирингли- септик асоратлар 15 нафар (24,6%) беморларда кузатилган. Барча 61 нафар амалиёт ўтказилган беморларда жарроҳлик аралашувлари холецистэктомия, холедохолитотомия, холедохни ташқи дренажлаш хажмида бўлиб, кенг лапаротом кесим орқали ўтказилган амалиётлар 48 нафар (79%) беморларда, минилапаротом кесим орқали эса 13 нафар (21%) беморларда бажарилган.

Бунда, холецистэктомия ва холедохолитотомия шошилинч кўрсатмалар бўйича (шифохонага ётқизилгандан сўнг 2–3 соат ичида) 29 нафар (47,5%) беморларда ўткир деструктив холецистит сабабли, уларнинг 12 нафарида ўткир деструктив холециститнинг перитонит билан асоратланганида ўтказилган. Шунингдек, 6 нафар беморда шошилинч кўрсатмалар бўйича амалиётлар магистрал ўт йўллари ўткир обструкцияси клиникаси мавжуд бўлганда бажарилган.

Кечиктирилган шошилинч кўрсатмалар (шифохонага ётқизилгандан кейинги 2-3 сутка ичида) билан жарроҳлик амалиётлари деструктив холецистит клиник белгилари бўлмаган ва умумий ўт йўли обструкцияси клиник белгилари ривожланиши устунлик қилган 32 нафар (56%) беморларда ўтказилган.

Бунда, энг кўп ўлим ҳолатлари ва йирингли -септик асоратлар (12,1% ва 33,3%) шошилинч амалиётлардан кейин, ўткир йирингли холангит ўткир деструктив холецистит ва перитонит (мос равишда 14,8% ва 44,4%) билан биргаликда кечганида кузатилган.

Асосий гуруҳдаги 2010-2021 йилларда ўт-тош касаллигининг асорати натижасида ривожланган ўткир йирингли холангит сабабли амалиёт ўтказилган 83 нафар беморларни даволаш Токио (2006) келишув конференциясида таклиф қилинган “Ўткир йирингли холангитнинг оғирлик даражалари таснифи” бўйича кўрсатилган мезонларни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди. Ушбу мезонлардан келиб чиққан ҳолда ўткир йирингли холангитнинг енгил даражаси 54 (65%), ўрта оғир даражаси 18 (21,6%) ва оғир даражаси 11 (13,2%) нафар беморларда қайд этилди.

Ўткир йирингли холангити бўлган беморларда касалликнинг оғирлик даражасини белгиловчи мезонларни, шунингдек, ўткир деструктив холецистит ва перитонитнинг бор ёки йўқлигини ҳисобга олган ҳолда , кам инвазив ва очиқ усулдаги жарроҳлик аралашувлари бажарилган.

Асосий гуруҳдаги ўткир йирингли холангитнинг ўрта оғир даражаси (n=18) ва оғир даражаси (n=11) бўлган беморларнинг 20 нафарида биринчи босқичда кам инвазив декомпрессив аралашувлар ўтказилди (1 жадвал).

*1 – жадвал*

**Асосий гуруҳда ўткир йирингли холангитнинг ўрта оғир ва оғир даражаси аниқланган беморларда ўтказилган жарроҳлик аралашувлари (n=29)**

| Ташҳис | Амалиёт тури | | Беморлар сони | |
|---|---|---|---|---|
| Ўткир йирингли холангит ва ўткир деструктив холецистит | ТЖМХС, ЭПСТ ва НБД → | ЛХЭ | 2 | 9 |
| | ТЖМХС, ЭПСТ ва НБД → | МЛХЭ | 3 | |
| | ТЖМХС → | МЛХЭ, холедохолитотомия | 4 | |
| Ўткир йирингли холангит, ўткир деструктив холецистит ва маҳаллий перитонит | Лапаротомия, ХЭ, холедохолитотомия. Қорин бўшлиғи санацияси | | 4 | |
| Ўткир йирингли холангит, сурункали тошли холецистит | ЭПСТ ва НБД → | ЛХЭ | 11 | 16 |
| | МЛХЭ, холедохолитотомия | | 5 | |

Бунда, ўткир деструктив холецистит бўлган 9 нафар беморларда ўт пуфагини декомпрессия қилиш мақсадида ультратовуш назорати остида тери орқали жигар орқали микрохолецистостомия (ТЖМХС) бажарилди. Кейинчалик уларнинг 5 нафарида эндоскопик папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) ва назобилиар дренажлаш (НБД) ўтказилди. Қолган 4 нафар беморларда ТЖМХС ўткир йирингли холангитнинг клиникасини бартараф қилиш имконини берди. Ўткир холецистит клиник белгилари бўлмаган, ўткир йирингли холангит симтомлари юзага чиққан 11 нафар беморларда биринчи босқичда эндоскопик трансдуоденал аралашувлар – ЭПСТ билан литоэкстракция ва холедохни НБД бажарилди. Иккинчи босқичда ушбу 20 нафар беморларнинг 13 нафарида холецистэктомия – ЛХЭ , 7 нафарида эса МЛХЭ усули қўлланилди, бунда 4 та МЛХЭ холедохолитотомия билан бирга амалга оширилди.

Перитонит клиникаси бўлган 4 нафар беморда шошилинч кўрсатмалар бўйича лапаротомия, ХЭ, холедохолитотомия ва қорин бўшлиғи санацияси ўтказилди. ЭПСТ бажаришга муваффақиятсиз уринишлар сабабли ўткир йирингли холангит клиник белгилари кучайиб борган 5 нафар беморларда эса, кичик кесим орқали ХЭ холедохолитотомия билан биргаликда бажарилди.

Шундай қилиб, икки босқичли жарроҳлик даволаш усули ўткир йирингли холангитнинг ўртача оғирликдаги даражаси билан 11 нафар (61,1%) ва оғир даражаси билан оғриган 9 нафар (81,8%) беморларда ўтказилди.

Ўткир йирингли холангитнинг енгил даражасида икки босқичли жарроҳлик даволаш 13 (24,1) нафар беморда, бир босқичли радикал жарроҳлик операцияси 41 беморда ўтказилган (2-жадвал).

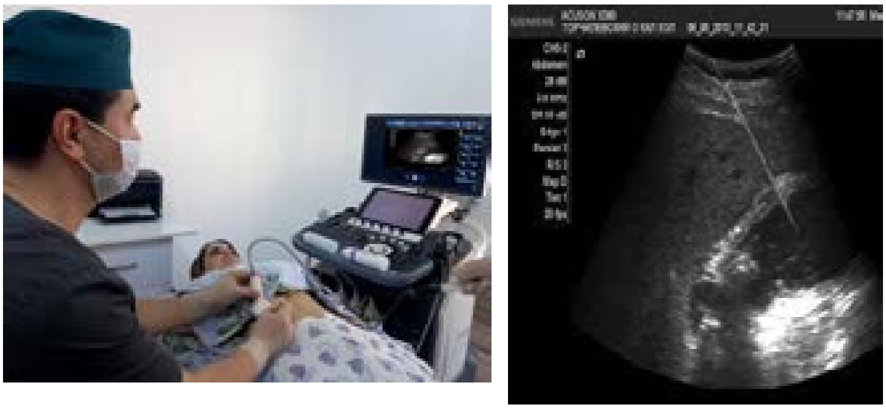
Ўткир йирингли холангит билан беморларни жарроҳлик йўли билан даволашда тери орқали жигар орқали микрохолецистостомия ҳаммаси бўлиб, асосий гуруҳдаги 18 (21,7%) беморда қўлланилган. Ўт пуфагини дренажлашда игна йўлининг герметиклигини таъминлаш ҳамда ўт суюқлигини қорин бўшлиғига оқишини олдини олиш мақсадида УТ назорати остида жигар паренхимаси орқали бажарилган.

*2 – жадвал*

**Асосий гуруҳда ўткир йирингли холангит енгил даражаси аниқланган беморларда бажарилган жарроҳлик аралашувлари (n=54)**

| Ташхис | Амалиёт тури | | Беморлар сони | |
|---|---|---|---|---|
| Ўткир йирингли холангит ва ўткир деструктив холецистит | ТЖМХС, ЭПСТ ва НБД → | ЛХЭ | 6 | 9 |
| | ТЖМХС, ЭПСТ ва НБД → | МЛХЭ | 1 | |
| | ТЖМХС → | МЛХЭ, холедохолитотомия | 2 | |
| Ўткир йирингли холангит, ўткир деструктив холецистит ва маҳаллий перитонит | Лапаротомия, ХЭ, холедохолитотомия ва қорин бўшлиғи санацияси | | 13 | |
| Ўткир йирингли холангит, сурункали тошли холецистит | ЭПСТ ва НБД → | ЛХЭ | 3 | 32 |
| | ЭПСТ ва НБД → | МЛХЭ | 1 | |
| | МЛХЭ, холедохолитотомия | | 28 | |

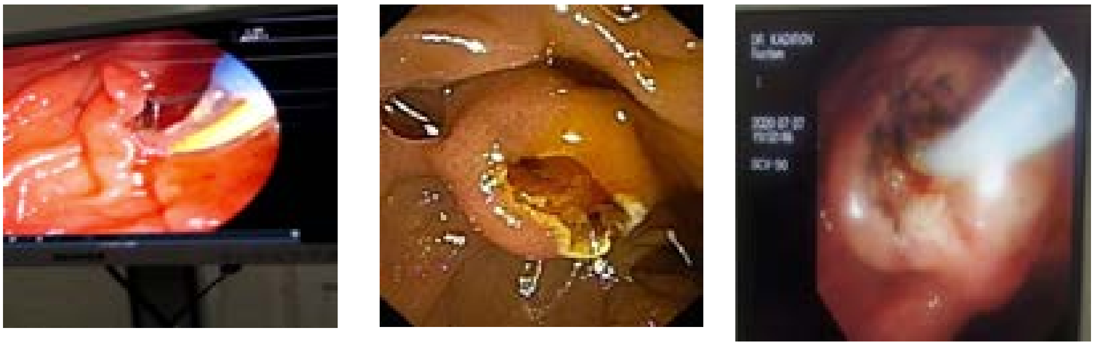
Барча ҳолатларда дренажлаш 4F ва 9F даметрли “зондли” охирида “саватча”си бўлган стилет – катетер ёрдамида бажарилган (2-расм).



*2 - расм.* Ултратовушли сканер назорати остида тери орқали жигар орқали микрохолецистостомия бажарилиши.

Микрохолецистостомия ўтказилгандан кейин, ўт пуфагидаги суюқлик тўлиқ чиқариб олиниб, бўшлиғи ажралма тозалангунча физиологик эритма билан ювилди ва дренаж узайтирилган. Дренаж най орқали чиқаётган ажралма кўз билан кўриб баҳоланган ва бактериологик текширишга юборилган. Ўт пуфагининг тўлиқ бўшаганлиги эхографик усулда назорат қилинган.

Асосий гуруҳда ўткир йирингли холангит билан беморларда ЭПСТ 27 ҳолатда бажарилган. Бунда, ўткир деструктив холецистит клиникаси бўлмаган ўткир йирингли холангит билан беморларнинг 15 нафарида биринчи босқичда ЭСТ ва НБД ўтказилган. Ўткир деструктив холецистит клиник белгилари устунлик қилган 12 нафар беморларда ушбу амалиёт ТЖМХСдан кейин амалга оширилган. Шу билан бирга, қайд этиш керакки, ўткир йирингли холангит билан 9 нафар беморда ЭПСТ бажариш ва НБД қўйишга уриниш муваффақиятсиз кечди, бир ҳолатда беморда ўткир панкреатит ривожланиб, унинг оқибатида ўлим ҳолати кузатилган (3-расм).

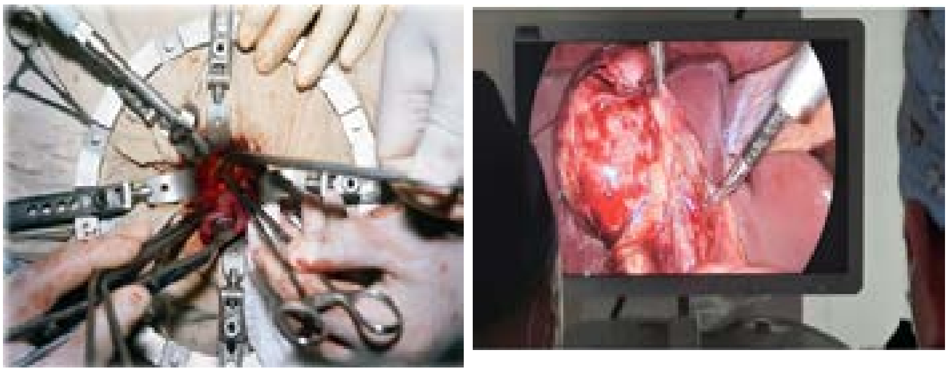


*3 - расм.* Эндоскопик папилосфинктеротомия бажарилиши ва назобилиар дренаж ўрнатилиши.

Шундай қилиб, 2 босқичли жарроҳлик даволаш асосий гуруҳдаги 33 нафар беморларда ўтказилди, бу эса 39,7% ни ташкил этган. Ушбу беморларда ўт йўллари аввал декомпрессия қилингандан кейин, иккинчи босқичда 7-12 суткаларда ХЭ бажарилди, бунда 22 – ЛХЭ, 11 – МЛХЭ ва 6 нафарида МЛХЭ холедохолитотомия билан амалга оширилган.

Асосий гуруҳдаги 50 (60,3%) нафар беморларда ўткир йирингли холангитни ўткир деструктив холецистит ва перитонит билан бирга кечганида, радикал операция -ХЭ ва холедохолитотомия кенг лапоратом кесма билан 17 нафарда, минилапаратом кесма билан 33 нафарида бажарилган.

ЛХЭ “Karl Storz” фирмасининг асбобларини қўллаган ҳолда, кичик кесим орқали ХЭ эса “SAN” фирмасининг асбоблари ёрдамида ўтказилди. Шундай қилиб, ЛХЭ 22 (26,5%) нафар, кичик кесим орқали ХЭ 44 (53%) нафар, кенг лапаротом кесим орқали эса 17 (20,5%) беморларда ўтказилган (4-расм).



А Б

*4 – расм.* “Миниассистент” асбобларини қўллаган ҳолда кичик кесим орқали (А), ҳамда лапароскопик усулда (Б) холецистэктомия жарроҳлик амалиётининг бажарилиши.

Таққослаш гуруҳидаги энг оғир асоратлардан жигар холангиоген абсцесси ва билиар сепсис 4 нафар беморларда кузатилиб, уларнинг барчасида ўлим ҳолати билан якунланган.

Давом этувчи перитонит кузатувимиздаги 1 беморда летал оқибатга олиб келган. Операция қилинган 61 нафар барча таққослаш гуруҳидаги беморларда 5 та ўлим ҳолати кузатилиб, ўлим кўрсаткичи 8,2% ни ташкил этган.

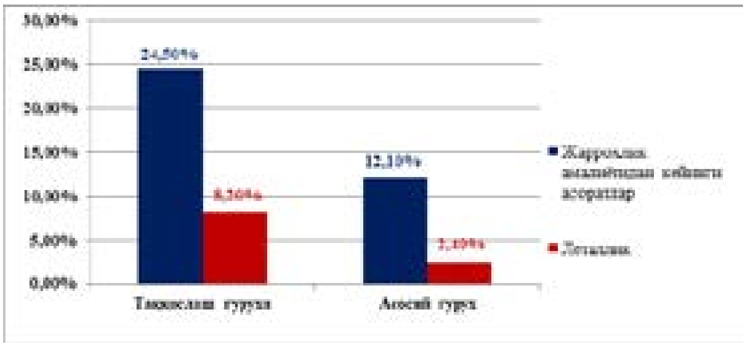
Шунга эътибор қаратиш жоизки, асосий гуруҳда жарроҳлик амалиётидан кейинги 83 беморлардан 2 нафарида (2,4%) (1 - операциядан кейинги панкреатит, 1 - давомли перитонит) ўлим ҳолати содир бўлган. Жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда жигарнинг холангиоген абсцесслари ва билиар сепсис кузатилмаган.

Таққослаш гуруҳидаги жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда йирингли- септик асоратлар 15 нафар (24,5%) беморларда қайд этилган.

Шу билан бирга, 2 (3,2%) беморда жигар ости соҳасида билома ривожланди ва улар контрапертурани реканализация қилиш орқали дренажланган. 5 (11,4%) нафар беморда жигар ости бўшлиқга ўрнатилган дренаж найчаларидан сафро оқиши кузатилган, 5 (8,2%) беморларда жигар ости ёки диафрагма ости абсцессларни очиш ва дренажлаш учун такрорий жарроҳлик амалиёти ўтказилган. Шунингдек, 2 (3,2%) беморларда холемик қорин ичи қон кетиши учун қайта амалиёт бажарилган. Жарроҳлик амалиётидан кейинги жароҳатнинг йиринглаши 12 (19,6%) беморда кузатилган.

Асосий тадқиқот гуруҳида 10 беморда амалиётдан кейинги асоратлар ривожланган, бу 12,1% ни ташкил этган. Шу билан бирга, 3 (3,6%) беморда жигар ости соҳасида билома ривожланган ва у УТТ назорати остида пункция ёрдамида тозаланган. 2 (2,4%) беморда ўт пуфагини жигар орқали пункция натижасида жигардан холемик қон кетиши кузатилди. 2 беморда ташқи сафроли оқма кузатилган, 1 ҳолатда релапароскопия вақтида ўт пуфаги чўлтоғи етишмовчилиги аниқланди ва унга қайтадан клипс қўйилди хамда яна 1 кузатувимизда ўт пуфагини ётоғидан қорин бўшлиғига сафро оқиши сабабли ўт пуфаги ётоғи коагуляция қилиниб муаммо бартараф этилди. ЭПСТ кейин 1 нафар беморда дуоденал қон кетиши қайд этилди, қон кетиши тўхтатилди.1 беморда диафрагма ости абсцесси ҳосил бўлган ва УТТ назорати остида такрорий пункция ёрдамида санация қилинган. Операциядан кейинги жароҳатнинг йиринглаши 12 (19,6%) беморларда кузатилган (5-расм).

Шундай қилиб, ўт-тош касаллиги асорати сифатида ривожланган ўткир йирингли холангитни жарроҳлик усулида комплекс даволашнинг тактик-техник жиҳатларини кам инвазив декомпрессив муолажаларни қўллаш ва ўт йўллари санациясини жорий қилиш билан мақбуллаштириш холангитни эрта бартараф этиш, жигар абсцесси пайдо бўлишини ва билиар сепсис ривожланишининг олдини олиш имконини берди. Йирингли –септик асоратларнинг 24,5% дан 12,1%гача, ўлим кўрсаткичининг 8,2% дан 2,4% гача камайишига эришилган.



*5-расм.* Ўткир йирингли холангит билан иккала гуруҳлардаги беморларни комплекс жарроҳлик йўли билан даволаш натижалари.

ХУЛОСА

1. Ўткир йирингли холангитнинг омилли таҳлили шуни кўрсатдики, ўлим ҳолатларининг асосий сабаби бу жигар холангиоген абсцесси ва билиар сепсис ҳисобланади. Ўлим ҳолатлари (14,8%) ва йирингли-септик асоратлар (44,4%) асосан ўткир йирингли холангитни ўткир деструктив холецистит ва перитонит билан биргаликда кечиши натижасида амалга оширилган шошилинч жарроҳлик амалиётидан кейин кузатилган.

2. Ўткир йирингли холангитни оғирлик даражаларини инобатга олган ҳолда дастлаб ўт йўлларида декомпрессив аралашувларни қўллаш холестаз ва йирингли заҳарланиш ҳолатларини тўхтатиш ҳамда радикал операцияларнинг натижаларини яхшилаш имконини беради. Бунда ўткир йирингли холангит билан касалланган 81,8% оғир ахволдаги, 61,6% ўрта оғирликдаги ва 24,1% енгил даражадаги беморларга диапевтик ва эндоскопик трансдуоденал аралашувларни бажаришга эхтиёж бўлди.

3. Ўт-тош касаллигининг асорати сифатида ривожланган ўткир йирингли холангитни жарроҳлик усулида комплекс даволашнинг тактик-техник жиҳатларини мақбуллаштириш билан холангитни эрта бартараф этиш, жигар абсцесси пайдо бўлишини ва билиар сепсис ривожланишининг олдини олиш орқали даволаш натижаларини яхшилаш имконини беради. Бунда йирингли– септик асоратларнинг 24,5% дан 12,1% гача, ўлим кўрсаткичининг 8,2% дан 2,4% гача камайишига эришилди.

АДАБИЁТЛАР

1. Бебуришвилли А.Г. Сочетание интервенционных методов в лечении холангиогенных абсцессов печени у пациентов с механической желтухой. Актуальные вопросы гепатобилиарной хирургии: материалы XXI Международного конгресса ассоциации гепатобилиарных хирургов стран СНГ. - Пермь, 2014. - С. 82
2. Каримов Ш.И., Хакимов М.Ш., Маткулиев У.И., Хаджибаев Ф.А., Хашимов М.А. Стандартизация ретроградных эндоскопических вмешательств у больных с парафатеральными дивертикулами. // Матер. XX конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». - Донецк, 2013.- С. 105.
3. Назыров Ф.Г., Акбаров М.М., Касымов Ш.З. и соавт. Конверсия и её причины при лапароскопических холецистэктомиях у больных острым холециститом. // Анналы хирургической гепатологии. - 2017. - Т.12. - №3. - С.91-92.
4. Кондретенко П.Г., Царульков Ю.А. Хирургическая тактика при остром гнойном холангите. //Український журнал хірургії. – 2010, № 2. – С. 31–36.
5. Хаджибаев Ф.А., Тилемисов С.О., Мирзакулов А.Г. Роль и место миниинвазивных эндобилиарных вмешательств при механической желтухе доброкачественного генеза. //Вестник экстренной медицины. 2018. № 3. С. 19-22.
6. Хацко В.В. и др. Острый холангит и билиарный сепсис (научный обзор). //Український журнал хірургії. – 2018, № 2. – С. 152–157.
7. Li V.K. Optimal timing of elective laparoscopic cholecystectomy after acute cholangitis and subsequent clearance of choledocholithiasis / V.K. Li, J.L. Yum, Y.P. Yeung // Am. J. Surg. - 2020. – № 4. – PMID: 20381787.
8. Rosing D.K. Cholangitis: analysis of admission prognostic indicators and outcomes / D.K. Rosing, C. De Virgilio, A.T. Nguyen [ et al.]. //Am. Surg. – 2017. – Vol. 73, № 10. – P. 949-954.

-------------------------------------------------------------

## ТРАВМАТОЛОГИЯ

**УДК:616.717-001.4-089.08**

# *БИЛАК ОЛД ЮЗАСИ ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРИ ҚЎШМА ШИКАСТЛАНИШ ОҚИБАТЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ (адабиётлар шарҳи)*

Сувонов У.Х., Хужаназаров И.Э., Қосимов А.А., Ғофуров С.К.
Тошкент тиббиёт академияси

*РЕЗЮМЕ*

*Повреждение сухожилий и нервов кисти является одним из частых видов травм, требующих серьезного хирургического лечения в условиях стационара. При ранениях на уровне передней поверхности в нижней трети предплечья отмечается сочетание повреждений периферических нервов, сухожилий,артерий. В ряде случаев неудовлетворительные результаты лечения связаны с дефектами диагностики повреждения, тактики или техники оперативного-вмешательства.*

***Ключевые слова:*** *предплечье, кисть, застарелый, повреждения, сухожилия и нервы, последствия, лечение.*

*SUMMARY*

*Injury to the tendons and nerves of the hand is one of the most common types of injuries that require serious surgical treatment in a hospital setting. In case of injuries at the level of the anterior surface in the lower third of the forearm, a combination of damage to peripheral nerves, tendons, and arteries is noted. In some cases, unsatisfactory treatment results are associated with defects in the diagnosis of injuries, tactics, or the intervention technique.*

***Keywords:*** *forearm, hand, old, injuries, tendons and nerves, consequences, treatment.*

Қўл кафт панжаси пай ва нервларини шикастланиши травмалар ичида энг кўп учрайдиган травма бўлиб, бу травмаларда стационар шароитида жиддий жарроҳлик амалиёти талаб этилади [2, 37, 64, 72]. Билак пастки учлиги олд юзасини жароҳатланишлари карпал канал соҳасида 28-72% ҳолатларида периферик нерв, пай ва қон-томирларини биргаликдаги қўшма жароҳатланишлари кузатилади [58,76].

Инсоннинг таянч– ҳаракат аппарати шикастланишлари орасида қўлни дистал қисми– билак, кафт– панжа бармоқларини шикастланишлари энг кўп учрайдиган травмалар турига киради [21,69,77]. Бу шикастланишлар умумий шикастланишларнинг 1/3 қисмини ташкил қилади, баъзида саноатнинг айрим соҳаларида кўрсаткич 70% га етади [42, 53, 60]. Шу муносабат билан мана шу соҳада периферик нервларнинг шикастланишлари юқори фоизларни, яъни 60% гача бўлиб, уларни даволашда қийинчиликларни келтириб чиқаради [38,48,59].

Баъзида юқори даражада ўтказилган бирламчи ёки реконструктив-тиклаш операцияларидан кейинги даврда, етарлича бўлмаган ёки ноадекват реабилитация юқори фоизларда (90% гача) қониқарсиз натижаларни беришига олиб келади [11,28]. Жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда реабилитацияни кеч бошлаш [20], беморлар контингентида билак пастки учлиги олд юзаси ва билак– кафт бўғими соҳасида пай ва нервларни эскирган жароҳатланишлари ривожланишига шароит яратади.

Истисно қилиб бўлмайдики, даволашни қониқарсиз натижалари [58], оғир шикастланиш натижасида беморларда ҳам психологик ҳамда бир неча босқичларда ва қайта оператив муолажаларни ўтказиш, узоқ вақт меҳнат қобилятини йўқотишга ва ногиронликка [63] олиб келиш билан биргаликда травматик касалликни чўзилишига олиб келади.

Беморларни пай ва нервларни эскирган жароҳатланишлари деганида, қайси бир сабаб оқибатида бирламчи махсуслаштирилган тиббий ёрдамни олмаслик ёки етарлича миқдорда олмаган ёки кечиктирилган операцияни натижасиз бўлиши тушунилади. Натижада қўл– бармоқлар функциясини бузилиши сақланиб қолади ва уни ихтисослаштирилган тиббиёт муассасаларида оператив йўл билан бартараф этилади [2,39].

Пай ва нервлар шикастланишларининг оқибатлари деганда, юқори малакали тиббий ёрдамдан кейин ҳам ривожланадиган қолдиқ асоратлар тушунилиб, унинг келиб чиқиши операция техникасига, периферик нервларни регенерация хусусиятларига ҳам боғлиқдир. Шунинг учун ҳам тўғри ва ўз вақтида кўрсатилган ёрдамга қарамасдан, қўл– бармоқларида доимий нейроген деформациялари ривожланади. Ортопедик характердаги операция комплекслари ёрдамида бундай оқибатларни йўқотиш мумкин [28].

Қўл-бармоқлар жарроҳлигини замонавий ривожланиш даврида ҳам, пай ва нервлар шикастланишлари асоратларини тўғрилаш имконияти жуда қийин. Бундай ҳолатларда асосий ролни беморларни ижтимоий реабилитациясига қаратилиши лозим [16].

Ткаченко С.С. (1981) таснифига кўра ҳамма механик шикастланишлар травматик ўчоқдан травмагача бир сонли ва кўп сонли шикастланишларга бўлинади. Бир сонли шикастланиш ички органни ёки таянч-ҳаракат аппаратини битта травматик ўчоғи тушунилади. Кўп сонли шикастланиш деб, битта органда ёки таняч-ҳаракат аппаратини сегментида бир ва ундан кўп травматик ўчоқларни бўлиши ёки бир бўшлиқда бир неча орган, таянч-ҳаракат аппаратида бир неча сегментларни шикастланиши тушунилади [30].

Жароҳатларни жарроҳлар нуқтаи назаридан тизимлаштиришда, танани 6 та соҳага бўлинади, қўшма шикастланишларда бир неча соҳаларни шикастланишлари тушунилади, бир травма ўчоғини таркибий қисми бўлиб, қўл– оёқларни магистрал қон– томирлари ва йирик нерв томирларини шикастланиши кузатилади. Агарда травма ўчоғи битта бўлса, бу травма алоҳидалашган травма ҳисобланади.

Таянч-ҳаракат аппаратини бир сегментида локал жойлашган травма, бунда бир неча шикастланишлар бўлса, кўп сонли моноорган (моносегментар) шикастланишлар дейилади [22].

КРОС (комплекс регионал оғриқ синдроми) – йиғма тушунча бўлиб, бир неча патогенетик ва клиник симптомокомплексларни ўз ичига олади. КРОС кўплаб синонимларга эга: рефлектор симпатик дистрофия (РСД); зудек синдроми (альгонейродистрофия); елка– қўл панжаси синдроми; қўл-оёқларни посттравматик рефлектор дистрофияси; посттравматик симптоматик альгодистрофия.

ХХ-асрнинг биринчи ярмида кўпинча “нейродистрофик синдром”, “вегетатив-ирритатив синдром”, “доғли посттравматик остеопороз” каби терминлар ишлатилган. Бундан ташқари КРОС йирик нервларни шикастланиши натижасида – каузальгия деган асоратни келтириб чиқариши аниқланган [31].

Туннел синдромлари – бу клиник симптомокомплекслар йиғиндиси бўлиб, бойламлар, фасциялар, пайлар, мушаклар, суяклар ҳосил қилган, анатомик оралиқлар, яъни анатомик канал ёки туннелларда нерв ва қон томирларни босилишидир. Анатомик оралиқларни – бойламли, бойламли-мушакли, мушакларaро ёриқлар ва бошқалар ташкил этади [34,75]. Кўпгина муаллифлар “туннел синдроми” деганда мононевропатияни тушуниб, бунда анатомик каналларда нервларни сиқилиши оқибатида келиб чиқишини айтган. Лекин баъзи олимлар бу тушунчани кенгайтириб, туннел синдромларга компрессион-мушакли нейроангиопатиялар – нейроваскуляр синдромларни ҳам киритган [1, 77].

Волкова А.М. (1991) томонидан амалий шифокорлар учун тавсия этилган қўл-бармоқларни шикастланишларини таснифи, шикастланишларни этиологик ва клиник белгилари асосида [17] тузилган ва Р.П.Матвеев [38] томонидан тўлдирилган.

БЖСС ташкилоти маълумотларига кўра травматизм касалланиш ва леталликда асосий ўринлардан бирини эгаллайди. Қўл соҳасини шикастланиши ҳамма травмалар ичида 30-40% ини ташкил этади [65]. Травма олган кишиларни, энг кўп қисмини меҳнатга лаёқатли ёшдагилар 20 ёшдан 40 ёшгача бўлганлар ҳосил қилади [25, 68].

Муаллифларни фикрича, қўл соҳасини қон-томир нерв тутамларини (ҚТНТ) шикастланиши билан 900 дан кўп режали беморларни таҳлил қилиб кўрилганида, улардан 1/3 қисмида (28% т.э.) ўрта нерв ва тирсак нерв қон-томир нерв тутамида бир вақтда шикастланишлар кузатилган [27]. Билак соҳаси нервларини шикастланишлари орасида, ўрта ва тирсак нервларини шикастланишлари бўлган беморлар 17,8% учрайди [20]. Қўл соҳаси ҚТНТ шикастланишлари бўлган 180 бемордан 28 нафарида (15,6%) ўрта ва тирсак нервларини бир вақтда жароҳатланишлари аниқланган. Бундай ҳолат, муаллифнинг фикрича денервацияга учраган мушакларда фибрознинг ривожланишига олиб келади [41].

Пай, артерия ва нервларни биргаликдаги шикастланишлари 10,6-27,1% ҳолатларда учрайди [29,76,60]. Шуни таъкидлаш керакки, шикастланганларни 58% да шикастланиш билак пастки учлигида жойлашган. Бу зонани шикастланиш хусусиятларидан бири, 28% ҳолатларда магистрал артериялар ва 97,2% ҳолатларида эса ўрта ва тирсак нервларини бутунлиги бузилган [36]. Билак пастки учлиги юмшоқ тўқималарини шикастланишларида тирсак нерви (60-71%), тирсак артерияси (57%), қўл панжасини букувчи тирсак мушак пайи (57-70%), бармоқларни букувчи юзаки ва чуқур пайлар (43%), ўрта нерв (43-70%), ўрта ва тирсак нерв биргаликда (30%), кафтни букувчи узун мушак пайи ва қўл панжасини букувчи билак мушак пайи 14% ҳолатларда кўпроқ шикастланади [63,71].

Қўлни билак пастки учлиги соҳасининг травмаларида нервларга чок қўйилганидан сўнг, беморни вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик вақти 30-60 кунни ташкил этса, периферик нервлар ва пайлар биргаликда қўшма шикастланганида бу вақт икки баробарига ошади [46]. Бошқа муаллифларни фикрича бу турдаги шикастланиши бўлган беморларни операциядан кейинги даволаш муддатлари 4-6 ойни ташкил қилса, шикастланиш қўшма эскирган бўлганида кўп босқичли даволашларга муддат 2,5-3 баробарига ошади [64]. Қон-томирлар, нервлар, пайларни қўшилиб келган шикастланишларидан кейинги ногиронлик 45,9-77% ни ташкил этади [72].

Қўлни периферик нервлари шикастланганлиги бўлган беморларнинг ногиронлиги тўғрисидаги маълумотлар бир-бирига зиддир [35]. Баъзи тадқиқотчиларни фикрига кўра, қўлни периферик нервларини шикастланишилардан кейинги ногиронлик, умумий посттравматик структуралар орасидаги ногиронликка нисбати 3,8 га тенгдир [13]. Муаллифларнинг таъкидлашича, аксарият ҳолларда учинчи гуруҳ ногиронлиги белгиланади ва кўпинча “кучайган нуқсон” кўринишида. Бошқа муаллифларнинг фикрига кўра, қўл периферик нервларини шикастланишларидан кейинги ногиронлик 60% га етса, шулардан 19-29,4% даволаш ва диагностик хатоликлар туфайли келиб чиқади ва натижада беморлар ногирон бўлиб қолади ёки ўз касбларини ўзгартиришга мажбур бўлади [21, 33]. Тадқиқотлар натижасига кўра, пай ва нервларда ўтказилган бирламчи жарроҳлик амалиётларидан кейин беморларда ногиронлик 79% ни ташкил этади (72% - III гуруҳ, 7% - II гуруҳ) [42]. Жарроҳлик ва консерватив даволашларнинг янги усулларини жорий этилганига қарамасдан, нервларни шикастланиши билан кечадиган жароҳатланишлар, соҳа функциясини тикланишида ёмон оқибатларга олиб келувчи гуруҳ сифатида қаралмоқда [10,77].

Билак пастки учлиги соҳасида анатомик структуралар – нерв, пайлар ва қон-томирларни бир-бирига яқин жойлашганлиги сабабли бир вақтда шикастланади. Бундай шикастланишлар ташҳис қўйиш ва даволаниш натижалари бўйича ҳам ўзаро бир-бирини оғирлаштиради [4,48,52,59].

Нерв ўтказувчанлиги бузилиш даражасини аниқлашда фалажланган мушакларнинг гипотрофияси, трофик бузилишлар, Ҳоффманн-Тинел симптомининг борлиги ёки йўқлиги катта аҳамиятга эга [7, 8, 74].

Шикастланган бир ёки бир неча нервларни шикастланиш даражаси ва миқдорини аниқлаштириш учун неврологик кўрик: ҳаракат, сезги, қон-томир ҳаракати, секретор, трофик функцияларни бузилишларини аниқлаш, жуда муҳим [23, 33]. Бироқ травманинг ўткир даврида периферик нервни, мушак, пай ва йирик магистрал қон-томирларини биргаликда қўшма шикастланиши диагностикасини қийинлаштиради [53]. Улар бир неча сабабларга эга, суякни синиши, бўғимлардан чиқиши, пайларни шикастланиши соҳани ҳаракат бузилишларини аниқлашни қийинлаштиради [9, 12]. Йирик қон-томирларни шикастланишида, шифокор қон кетишини асосий симптом деб билиб, травма оқибатида нерв стволини ёки пайларни шикастланганлигини эсдан чиқаради. Бундан ташқари травманинг эрта даврида, анатомик структураларни, яъни нервларни шикастланиш даражасини, юмшоқ тўқималарни лат ейишидан дифференциал диагностика қилиш жуда қийин бўлади [43, 53, 55].

Нервларни шикастланиш оғирлигини аниқлаш катта амалий аҳамиятга эга [3]. Нервларни шикастланиши қуйидагиларга ажратилади: нервни лат ейиши; ствол ичида аксонларни узилиши; нервларни қисман узилиши; нервларни тўлиқ узилиши.

Клиник– электрофизиологик текширувлар асосида нерв стволлари ўтказувчанлигини тўлиқ ёки қисман бузилиш синдроми ажратилади [19,3].

Нерв стволлари ўтказувчанлигини тўлиқ бузилиши, клиник жиҳатдан нерв иннервация қиладиган соҳада мушакларни тўлиқ фалажи, анестезияси, трофикасини бузилиши ва автоном зонада ангидроз белгилари билан характерланади.

Нерв стволлари ўтказувчанлигини қисман бузилиши эса, мушакларни турли даражадаги фалажлари, сезгини бузилиши, нерв иннервация қиладиган зонада терлаш билан тарифланади [41,45].

Қўлнинг шикастланиши билан ҳиссий стресс реакцияси барча ўзига хос кўринишлари билан ривожланади.»Вазиятни ўйнаш» шаклида узоқ муддатли оқибатларга олиб келадиган руҳий носозликлар мавжуд, азобланадиган хотиралардан қўрқиш туфайли ўз-ўзига шубҳа қилиш.Бу охир-оқибат шикастланган соҳанинг тикланишига халақит беради ва ногиронлик хавфини оширади [14,37].

Шу муносабат билан, нерв стволлари билан пайларни биргаликдаги қўшма шикастланишлари кеч ташҳис қўйилади ва жарроҳлик даволаш кўрсаткичларини аниқлаш ва беморларни ихтисослашган муассасаларга юбориш кечиктирилади [11].

Зарарсиз ва юқори маълумотга эга бўлган электрофизилогик тадқиқот усуллари алоҳида аҳамиятга эга. Ҳозиргача кўплаб муаллифлар классик электродиагностикани (“интенсивлик-давомийлиги” эгри чизиғини рўйхатдан ўтказиш асосида) нерв ўтказувчанлигини бузилиш даражасини аниқлаш учун жуда самарали усул деб ҳисоблашган.

Кўпгина муаллифларнинг фикрича нервларни шикастланиш даражасини аниқлашда кўпроқ маълумот берувчи усуллар сифатида электромиография, стимуляцион электромиография, потенциалларни юбориш билан текшириш деб қаралмоқда.

Периферик нервларни шикастланишида электронейромиографияни (ЭНМГ) аҳамияти жуда катта ва Дюбуа-Реймоннинг қутбли таъсирланиш қонунига асосланган периферик нервларни шикастланишини функционал диагностикасида асосий усуллардан бўлиб ҳисобланади [57]. Нерв шикастланишидан кейин, атрофия жараёнини бошланишидан олдин ЭНМГ усули тўғри чизиқли - “биоэлектрик сукунат” ни қайд этади. Баъзи муаллифлар тирсак нервини шикастланиш даражасини аниқлаш қийин бўлганида интраоперацион электродиагностика усулини қўллашни таклиф этган [73]. Периферик нервлар патологиясини аниқлашда электродиагностика усуллари диагностикани “олтин стандарти” бўлишига қарамасдан, нерв стволларини шикастланиш характери ва сабабини, атроф тўқималар ҳолати ҳақида ва баъзида жароҳат локализациясини аниқ кўрсатаолмайди [66,69].

Баъзи муаллифлар термометрия, тери қопламаларининг электр қаршилигини ўлчаш, электрофункционал усуллар, реовазография кабиларни комплекс қўллашни амалга оширдилар. Шуларни инобатга олиб ўрта ва тирсак нервларининг шикастланишида иннервация қиладиган зонасининг денервация зонасида теридаги ҳарорат 4,5–5С° га, терининг электр қаршилиги 10 баробарга (5000 кОм гача) ошганлиги аниқланган. Реовазография текшируви шуни кўрсатдики, регионар минутли пульс ҳажмини 4,75±0,4мл/мин/100 куб.см га ошиши қон– томир девори фалажини билдиради. Шикастланган нерв тикилганидан 2-4 ҳафтадан сўнг, тери ҳароратини 5,5±0,4° ва қон оқимининг пульс ҳажмини 1,43±0,08 гача тушиши артерияларнинг спазмидан дарак билдиради. Билак пастки учлиги соҳаси шикастланишлари кўрсаткичларини нормаллашуви 8– 12 ойдан сўнг юзага келади [47].

Ўтган асрнинг 90 – йиллари охирида тиббиёт амалиётида периферик нервларни ҳолатини баҳолашда, асосий диагностик усул бўлиб, ултратовуш текшируви ҳисобланган [6].

Ултратовушли сонографияни тиббиётда тадбиқ қилиниши периферик нервлар шикастланишларини диагностикасида улкан бурилиш бўлди [54]. Ултратовушли сонография текширувини қулайликлари, унинг бошқа текширувларга нисбатан арзонлиги ва бир неча марта қайталаб ўтказишни мумкинлигидадир. Текширув давомида мутахассис нерв стволи бўйича ва атрофдаги тўқималарга баҳо беради ҳамда бир неча динамик синамаларни ўтказиш имкониятини яратади [70, 54]. Ултратовушли сонографияни манфий томонларидан бири, унинг субъективлигидадир. Олинган маълумотларни баҳолаш учун, мутахассиснинг малакаси ва амалий кўникмасига асосланади. УТТ пайларни ҳолати ҳақида аниқ баҳо беради. Турли механик шикастланишлар пайларни ностабиллигига олиб келади. УТТ пайларни ҳолатига баҳо бериш билан биргаликда, шикастланган пай охирларини силжиб кетишини, турли хил асоратларни (перитендинит, тендовагинит ёки пай ва суяк структураларни шикастланишлари), айниқса lig.retinaculum шикастланишларини аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. УТТ мушаклар қисқаришларида пайларни ҳаракат динамикасига баҳо беради, яъни пайларни патологиясини инкор этади, пайларни тўлиқ ёки қисман узилишларини, операциядан кейинги даврда пай ҳолатига баҳо беради [24]. Ўрта нервни карпал канал соҳасидаги УТТ натижалари, шу соҳани электромиография текширувлари ҳамда операция вақтидаги топилмалар билан 100% тўғри келган [40,41].

Қўшни анатомик тузилмаларнинг бир вақтнинг ўзида шикастланиши морфологик ўзгаришларнинг ривожланишида муҳим роль ўйнайди. Муаллифларнинг фикрига кўра, букувчи мушак пайларини шикастланганидан 2-3 ой ўтгач, уларнинг мушак қисмлари қаршилик ва ҳаракатсизлик туфайли фибротик ўзгаришларга учрайди [56,58], шунинг учун билак ва кафт– бармоқлар соҳасида, турли анатомик тузилмаларининг қўшма шикастланишларини диагностика қилиш босқичида ядро магнит-резонансидан фойдаланиш катта аҳамиятга эга, масалан, пайлар ва нервларнинг бир вақтнинг ўзида шикастланиши [15].

Бир қатор ҳолатларда, яъни шикастланишлар диагностикаси, оператив даволаш техникаси ёки тактикасидаги дефектлар даволашда қониқарсиз натижалар бериши мумкин [57].

Ўзбекистонда бир қатор олимлар билак соҳаси юмшоқ тўқималарини эскирган қўшма шикастланишлари бўйича тадқиқотлар олиб боришган. Жумладан Асилова С.У ва ҳаммуаллифлар (2017) томонидан тирсак нерви эскирган жароҳатларида ва уларнинг асоратларида хирургик даволашни такомиллаштириш, яъни IV-V бармоқларни ульнар стабилизацияси бузилишини бартараф этиш усули қўлланилган. Абрамян А.В. (1992) қўл кафти ва билак соҳасида ўрта ва тирсак нервлари ва букувчи пайларни эскирган шикастланишларини комплекс жарроҳлик йўли билан даволаш бўйича илмий тадқиқотлар (экспериментал) олиб борган.

## ХУЛОСА

Кўриб чиқилган адабиётларни таҳлиллари шуни кўрсатадики, билак ва кафт– панжа соҳаси жароҳатланишлари ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Бу уй шароитида ва ишлаб чиқариш даврида олинган шикастланишлар, юқори ногиронлик хавфлилиги, беморларни узоқ вақт меҳнатга лаёқатсизлиги, уларни жуда ёш бўлишлиги билан белгиланилади. Даволаш тактикаси ва техникаси, диагностика усулларини такомиллашувига қарамасдан, бу травмалардан кейин нейротрофик бузилишлар кўринишидаги асоратлар ва оқибатлари тушунарсиз бўлиб қолмоқда. Кўпгина муаллифларнинг фикрича, бу кўринишларни ривожланиш сабабларини аниқлаштириш, билак соҳаси травмаларни баҳолаш орган сифатида эмас, балки шикастланишга нисбатан организмнинг жавоби ҳисобланади [18,26,50,51]. Бундай ёндашув шикастланган беморларни ҳолати, жараёнлар билан аниқланиб, физиологик ва патологик бўлинмалар шартлилиги инобатга олинади [49,67]. Биз шундай нуқтаи назарга тўхталамизки, бу турдаги беморларда кўп компонентли алоҳидалашган шикастланишга ва кейинчалик оператив даволанишга қарамасдан, билак ва кафт-бармоқлари травмаларини ўзига хос хусусиятлари билан травматик касаллик ривожланади. Шуларни инобатга олиб, шикастланган беморларни ҳолатини баҳолаш, травматик касаллик кечки даври оғирлик критерийсини излаш, реабилитация дастурларини ва оператив даволашларни такомиллаштириш биз учун истиқболли ҳисобланади.

## АДАБИЁТЛАР

1. Александров Н.Ю. Клинико-патогенетическая диагностика невральных и сосудистых нарушений при компрессионных невропатиях плечевого пояса [Текст]: автореф.дис....канд.мед.наук: 14.00.13: 14.0016 /Н.Ю.Александров. – СПб., 2000. – 19 с.: ил.
2. Анисимов В. Н., Строганов А, Б., Лунин С. А. Хирургия Ахмедов Р.Р., Авезов С.П. Восстановительное лечение больных с сочетанными повреждениями костей, сосудов, нервов конечностей. //III съезд нейрохирургов России: Материалы съезда. - СПб., 2002. - С. 522.

3. Байтингер В.Ф. Анатомо физиологическое обоснование эпиневрального шва нерва, «Компедиум по хирургии кисти», Томск, 2004 г., с. 56-59.
4. Байтингер В.Ф., Чикинцев К.Э. Клиническая анатомия разгибательного аппарата пальца. // III Всероссийский съезд кистевых хирургов, II Международный конгресс («Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхней конечности»: Тезисы докладов. Москва, 19-21 мая 2010. – М.: РУДН, 2010.-С.13-14.
5. Баринов, А.Н. Периферические невропатии: практический подход к диагностике и лечению [Текст]. /А.Н.Баринов, М.В.Новосадова, И.А.Строков. //Неврологический журнал. – 2002. – N2 4. – С.53-61.
6. Беленький, И.Г. Ультразвуковая диагностика повреждений мягких тканей конечностей. /И.Г. Беленький, О.В. Имшенник. //Человек и здоровье – 2005: тезисы конгресса. СПб., 2005. - С. 13 – 14.
7. Берснев В.П., Кокин Г.С. Итоги выполнения плана НИР «Разработка новых методов диагностики и комплексного лечения повреждений и заболеваний периферической нервной системы» за 2001-2004 [Материалы Всерос. науч.-практ.конф. «Поленовские чтения». - СПб, 2005. - С. 121.
8. Берснев В.П., Кокин Г.С., Даминов Р.Г. и др. Прямая электростимуляция нервов после их невролиза, как способ раннего восстановительного лечения при повреждениях нервных стволов конечности. [Второй съезд нейрохирургов Российской Федерации: Материалы съезда. - СПб.:Изд.РНХИ им. А.Л.Поленова, 1998. - С.308.
9. Бирюкова Е.В., Фролов А.А., Гринягин И.В. и др. Биомеханический анализ движений пальцев травмированной кисти как метод функциональной диагностики. //Вестн. травматол. и ортоп. 2009. N22. С.23-26.
10. Бояршинов М. А. [и др.] /Анализ исходов лечения травм кисти в неспециализированных учреждениях. Пути улучшения результатов при лечении травм кисти. //Травматол. ортопед. России. 2004.N23. С. 38-39.
11. Бугаев Д. А. Анализ ошибок диагностики и лечения травм кисти с позиций обеспечения качества медицинской помощи. //Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2011. N2 1. С. Ф89-92.
12. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц: пер.с англ.- М.: Медлит., 2007 - 320 с.
13. Буланков В.В., Посевин Б.А. Инвалидность в результате повреждения периферических нервов конечностей. [Вопросы травматологии, ортопедии и восстановительной хирургии. - М.1986. - Т. 68, вып.3. - С.56-57.
14. Булюбаш И.Д. Особенности социально-психологического статуса больных с патологией кисти Н Ортопедия, травматология, протезирование. - 2001. - - С. 45-50.
15. Васильев А.Ю., Буковская Ю.В. Магнитно- резонансная томография кистевого сустава: нормальная анатомия и ошибки интерпретации изображения. //Вестник травматологии и ортопедии. 2006.- N2 2,- С. 61-65.
16. Волкова А.М. Хирургия кисти: (В 2т.). Т. 1. - Екатеринбург: Сред.Урал. кн. изд-во, 1991.-300 с.
17. Волкова А.П. Схема комплексной оценки функции кисти при сочетанных повреждениях сухожилий и периферических нервов («Ортопедия, травматология, протезирование». 1974.-Т.18. – С. 80-84.
18. Вологжанин Д.А. Метаболические основы вторичной иммунной недостаточности при травматической болезни: Автореферат диссертации доктора медицинских наук. – СПб, 2005. 43 с.
19. Герасимов А.А. Количественный способ диагностики нарушения трофической функции нерва // Травматология и ортопедия России. 2008. N22(48) приложение - с. 19.
20. Голубев И.О. [и др.] Обширные дефекты периферических нервов конечностей. Возможности хирургического лечения // III Всероссийский съезд кистевых хирургов, II Международный конгресс «Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхней конечности»: материалы съезда, г. Москва, 19-21 мая 2010 года. – М.: РУДН, 2010. - С. 164-167.
21. Голубев В.Г., Крупаткин А.И., Меркулов М.В., Еськин Н.А. и др. Новые подходы к диагностике и хирургическому лечению туннельных синдромов верхней конечности//Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. -2002;9(4) Стр. 55-59.
22. Губочкин Н.Г., Шаповалов В.М. Избранные вопросы хирургии кисти. СПб, 2008. - 145 с.
23. Гуманенко Е.К., Козлов В.К, Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы, современная стратегия лечения. - М.: Гэотар-Медиа, 2008. - 608 С.
24. Демичев Н.П. Повреждения нервов кисти и пальцев: хирургические и биологические проблемы // Анналы травматологии и ортопедии. - 1997. N22. - С.20-22.
25. Еськин Н.А., Голубев В.Г., Богдашевский Д.Р. и др. Эхография нервов, сухожилий и связок // «Sonoace» Intemational. М., - 2005. -выпуск. 13.- с. 82-94.
26. Клюквин И.Ю., Мигулева И.Ю., Охотский В.П. Травма кисти. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 197.
27. Козлов В.К., Ким А.Ф. Иммунная недостаточность в патогенезе политравмы. 2005.- N22 (14). – С. 20-29.

28. Козюков В. Г., Шихов А. А., Токарев А. Е. Восстановительное лечение больных с открытыми повреждениями кисти // Вопросы социальной и медицинской реабилитации больных с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательной системы: сб. науч. Тр. Л., 1990. С. 68-71.
29. Козюков В.Г., Токарев А.Е. Восстановление функции кисти при последствиях повреждений сухожилий сгибателей пальцев // Методические рекомендации. Пермь, 2007. 29 с.
30. Кокин Г.С., Орлов А.Ю., Короткевич М.М. и др. Опыт лечения больных с сочетанными повреждениями нервов и сухожилий /ЛЛатериалыВсерос. науч.-практ. конф.«Поленовские чтения». - СПб, 2005. - С. 128.
31. Котельников Г.П. Чеснокова И.Г., Травматологическая болезнь. – М.: Медицина, 2002. – 156 С.
32. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечности (периваскулярная иннервация и нервная трофика). – М., 2003.–35 с.
33. Крупаткин А.И. Нервная трофика и нейро-дистрофические синдромы тканей опорно-двигательной системы (обзор литературы и собственные данные) // III Всероссийский съезд кистевых хирургов, II Международный конгресс «Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации при повреждениях и заболеваниях верхней конечности»: материалы съезда, г. Москва, 19-21 мая 2010 года. – М.: РУЩ-Т, 2010. – С. 104-107.
34. Крупаткин А.И. Функциональные исследования периферического кровообращения и микроциркуляции тканей в травматологии и ортопедии: возможности и перспективы [Вестник Травматологии и ортопедии, им. Н.Н.Приорова. 2000. N21. С. 66-69.
35. Кузнецова Н. Л. Проблемы инвалидности от травм и пути их решения / 10-летие социальной работы в России: материалы междунар. конф. Екатеринбург, 2002.
36. Куринной И. М. Хирургическое лечение открытых повреждений нервов на уровне нижней трети предплечья и кисти у жителей сельскохозяйственных районов // Травма. 2002. Т. З, N2 З. С. 298-302.
37. Львов С.Е., Корнилова Г.И. Психические особенности личности больных с посттравматическими нарушениями функции пальцев кисти //Социально- экономические и психологические проблемы в травматологии и ортопедии. - Горький, 1989.-С.102-106.
38. Матвеев Р. П., Петрушин А. Л., Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти (обзор лит.) // Ортопедия, травматология и протезирование. 2011. N2 2. С. 60.
39. Минасов Б.Ш., Валеев М.М. Хирургическое лечение застарелых повреждений сухожилий сгибателей пальцев кисти: Пособие для врачей, – Уфа: Здравоохранение Башкортостана, 20-2. – 72 с.
40. Миронов С.П., Еськин Н.А., Голубев В.Г. и др. Ультразвуковая диагностика патологии сухожилий и нервов конечностей // Вестник травматологии и ортопедии. 2004. N3. С. 3-4.
41. Миронов С.П., Крупаткин А.И., Голубев В.Г., Панов Д.Е. Диагностика и выбор лечения при повреждениях периферических нервов Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2005. - N22. - С.ЗЗ-39.
42. Науменко Л.Ю., Хомяков В.Н. Реабилитация инвалидов с последствиями повреждений нервов верхней конечности //VI Рос. нац.конгр. с междунар. участием «Человек и его здоровье». - СГІБ., 2001. - С. 191-192.
43. Нельзина З.Ф. Неотложная хирургия открытых повреждений кисти и пальцев. -М.:Медицина, 1980. - 183с.
44. Оглезнев К.Я,, Журавлева Г.Н. Современные проблемы травматических поражений периферических нервов, плечевого и шейного сплетений [Журн. Вопр.нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 1989. - Мб. с.з-б.
45. Панов Д.Е. Диагностика и тактика лечения больных с повреждениями срединного и локтевого нервов на уровне предплечья и кисти: дисс.канд. мед. наук. М, 2006. - 146 с.
46. Передерко И.Г., Соленый В.И., Марченко А.А., Кирпа Ю.И. Экспертиза трудоспособности при травме периферической нервной системы Люл. Укр. АсощацнНеfрохіруrгіВ. - Ки1в, 1998. - Вып. 6. - С.25.
47. Питенин Ю. И., Целищев А. И., Овчинников Д. В. Местный кровоток и способы его оценки после травм и последующих реконструктивно восстановительных операций на кисти // Амбулаторная хирургия.2008.7:1:27:32.
48. Радау Ю.В., Новиков А.В. Биомеханические параметры нормальной кисти // VIВсерос. конф. по биомеханике <<Биомеханиека-2002»: Тез.докл. Н. Новгород, 2002.-С.164.
49. Селезнев С.А., Шапот Ю.Б., Травматологическая болезнь и ее осложнения. – СПб: Политехника, 2004. – 414 С.
50. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений. – Нижний Новгород: НЮШТО, 2007. - 120 с.
51. Соколов В.А., Множественные и сочетанные травмы. – М.: ГэотарМедиа, 2006. 372 С.
52. Сухарев А.А. Реконструктивная хирургия сочетанных повреждений предплечья и кисти / А.А. Сухарев Н Тезисы докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России. Самара, 2006. - Т. 1. - С. 337 - 338.
53. Царев В.Н., Зубиков В.С. Диагностика наруше-

ний подвижности в суставах пальцев кисти // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.П. Приорова. - 2011. - М3. - С. 68 - 74.

54. Чуловская И.Г., Скороглядов А.В., Коршунов В.Ф., Ескин Н.А., Магдиев Д.А. Возможности ультрасонографии в диагностике послеоперационных осложнений у больных с повреждениями сухожилий сгибателей пальцев кисти // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. - 2006 - 2 - С. 76-80.
55. Шевцов В. И., Н. Г, Шихалева, Н. А. Щудло, М. М. Щудло, И. В. Борисова /Механизмы и патоморфозы повреждений артерий кисти и предплечья циркулярной пилой // Гений ортопедии. - 2009. - N2 2. - с. 50-54.
56. Шихалева Н. Г. Ошибки и осложнения в лечении пациентов с открытой травмой кисти с применением чрескостного остеосинтеза по Г.А.Илизарову // Гений ортопедии. - 2012. - N2 4. - С. 15-20.
57. Шихалева Н.Г., Т.В. Сизова, Н.А. Щудло. / Динамика биоэлектрической активности мышц у пациентов с глубокими ранениями запястья и нижней трети предплечья при разных сроках восстановительного лечения. // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2013.-N21(41). – С. 24-28.
58. Щудло Н. А. Результаты и перспективы применения микрохирургии в сочетании с чрескостным остеосинтезом по Г. А. Илизарову при травмах и ортопедических заболеваниях кисти / Н. А. Щудло, Н. Г. Шихалева, М. М. Щудло // Илизаровскиечтения : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию со дня рождения Г. А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РЖД ”ВТО”. - Курган, 2011. - С. 291-292.
59. Atlas of Minimally Invasive Hand and Wrist Surgery / Ed. by J. T. Capo et V. Tan. - 2008. - 339 p.
60. Azari K. K.. Flexor tenolysis// Hand Clinics. - USA, 2005. -vol.21. - P. 211-217.
61. Babar S.M. Peripheral nerve injuries in a Third World country //Cent. Afr. J. Med. - 1993. - V.39, N6. - P.120-125.
62. Boorman GI., Hoffer J.A., Kallesoe K., Vlberg D. A measure of peripheral nerve stimulation efficacy applicable to H-reflex studies //Can. J. Neurol. Sci. 1996. – V.23, N4. - P. 264-270.
63. Bunata R.E. Primary pulley enlargement in zone 2 by incision and repair with an extensor retinaculum graft // The Journal of Hand Surgery. – 2009. Apr. 6. -P. 126- 128.
64. Cujic M. Rehabilitation of war injuries associated with peripheral nerve lesions // Med. Pregl. - 1996. - V.49, NI 1-12. - 2469-472.
65. DavasAksan Epidemiology of injuries treated at a hand and miérosurgery hospital // A. [et al.] // OrthopTraumatolTurc. 2010;44 (5):352-60. doi: 10.3944/AOTT/2010.2372.
66. Deutinger M., Girsch W., Burggasser G. et al. Clinical and electroneurographic evaluation of sensory/motor-differentiated nerve repair in the hand //J. Neurosurg. - 1993. - V.78, NS. - 2709-713.
67. Foureau D.M. TLR9-dependent induction of intestinal alpha-defensins by Toxoplasma gondii / D.M.Foureau, D.W.Mielcarz, L.C.Menard [et al.] /J.lmmunol. - 2010. - Jun. - vol.15, 184(12). - P.7022-7029.
68. Garg R., Cheung J.P., Fung B,K.K., Ip W. Y. Epidemiology of occupational hand injury in Hong Kong // Hong Kong Med. J., 2012. V. 18, N! 2. P. 131-136.
69. Gruber H., Peer S., Meirer R. et al. Peroneal Nerve Palsy Associated with Knee Luxation: Evaluation by Sonography-lnitial Experiences // Am. J.Roentgenol. 2005. V. 185. P. 1119-1125. Peer S., Bodner G High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System // 2003. Springer. 140 p.
70. Hough D., Moore A.P., Jones M.P. Peripheral nerve motion measurement with spectral Doppler sonography: a reliability study //J. Hand Surg. - 2000. V.25B, N6. - 2585-589. J. Med. - 1993. - V.39, N6. - P.120-125.
71. Jaquet, J. B. Spaghetti Wrist Trauma: Functional Recovery, Return to Work, and Psychological Effects / J. B. Jaquet [et al.] // Plast. &Reconstr. Surg. 2005. V. 6. P. 1609-1617.
72. Jin K. [et al.] Patterns of work-related traumatic hand injury among hospitalized workers in the People’s Republic of China. // Inj Prev. 2010 Feb; 16 (1):429.
73. Kim M. H., Nelson G, Thomopoulos S. et al. Technical and biological modifications for enhanced flexor tendon repair// The Joumal of Hand Surgery. 2010. - Vol. 35, June. - Issue 6. - P. 1031-1037.
74. Kim P.T. Biomechanics of flexor tendon repair// 11th Triemial Congress of the International Federation of Societes for Surgery of the Hand (IFSSH): Abstract book. - Seoul, Korea, October 31 - November 4, 2010. -P. 112.
75. Reale, F. Sindrome del tunnel carpale [Text] / F.Reale, R.Cioni // Minerva Chir. - 1985. vol.40. -N! 15/16. -P.1105-1107.
76. Robinson L.R. Traumatic injury to peripheral nerves //Muscle Nerve. 2000. - V.23, N6. - 2863-873.
77. Rogers GD., Henshall A.L., Sach R.P., Wallis K.A. Simultaneous laceration of the median and ulnar nerves with flexor tendons at the wrist //J.Hand surg . - 1990. - V.15A, N6. - P.990-995.
78. Turan, E. Computed tomography and morphometry of the carpal canal [in the dog] [Textl / E.Turan, H.Erden // Ann.Anat. – 2003. – Apr. N! 185 (2). m 73-178.

УЎК:616.727.3-0015:616-092.4

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ҚУЁНЛАРНИНГ ТИРСАК БЎҒИМИНИ ЖАРОҲАТИДАН КЕЙИН КОНТРАКТУРАЛАРИНИ РИВОЖЛАНИШИДА ВА ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИНИ ТИКЛАНИШИДА ЕЛКАНИНГ ДИСТАЛ ҚИСМИ АНТОГОНИСТ МУШАК-ПАЙЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ

Ирисметов М.Э. , Тоғаев Т.Р. , Бузриков А.Р.
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги
Республика ихтисослаштирилган травматология ва ортопедия илмий-амалий тиббиёт маркази

*РЕЗЮМЕ*

*В эксперименте было изучено, что вызванных травм, воздействием внешней силы на локтевой сустав кроликов, в результате нарушения функционального состояния напряжения, растяжение-сокращение в мышечно-сухожильных тканях, превращение в основную «доминанту» развивающихся в посттравматических нарушениях функции локтевого сустава. В период механотерапии было доказано, что повышение активности дистального конца мышц и сухожильных, и параартикулярных мягких тканей локтевого сустава, позволяет восстановить функциональное движение при посттравматических контрактурах.*

***Ключевые слова:*** *локтевой сустав, контрактура, экспериментальное исследование.*

*SUMMARY*

*In the experiment, it was studied that injuries caused by the influence of external force on the elbow joint of rabbits, as a result of a violation of the functional state of tension, stretching-contraction in the muscle-tendon tissues, transformation into the main «dominant» developing in post-traumatic disorders of the function of the elbow joint. During the period of mechanotherapy, it was proved that increasing the activity of the distal end of the muscles and tendon and paraarticular soft tissues of the elbow joint allows restoring functional movement in post-traumatic contractures.*

***Keywords:*** *elbow joint, contracture, experimental research.*

## КИРИШ

Тирсак бўғимини жароҳатдан кейинги контрактуралари натижасида бўғим ҳаракатининг кескин чегараланиши ва функционал ҳаракатини тиклаш замонавий травматология ва ортопедия соҳасида долзарб муаммолигича қолмоқда [1, 2].

Бугунги кунга келиб, маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотида муаллифларнинг фикрича тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларининг этиологияси ва патогенези масалалари травматология ва ортопедия соҳасида долзарб масалалардан ҳисобланади [1,3,4,5,6,7,8].

## ИШНИНГ МАҚСАДИ

Экспериментал қуёнларнинг, тирсак бўғимини жароҳатдан кейин контрактураларини ривожланишида ва бўғимнинг ҳаракатини тиклаш учун механотерапия ўтказиш мобайнида бўғимнинг функционал ҳолатини тикланишида елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайларининг аҳамиятини таҳлил қилиш.

## МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

1986 йилнинг март ойида Франция давлатининг Страсбург шаҳрида Европа Кенгаши томонидан қабул қилинган “Тажриба ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланилаётган умуртқали ҳайвонларни ҳимоя қилиш бўйича Европа конвенцияси”нинг халқаро талабларига мувофиқ равишда, қуёнларни парвариш ва эвтаназия қилиш экспериментал тадқиқотлари Тошкент тиббиёт Академияси патологик анатомия кафедраси виварийсида амалга оширилди

Эксперимент текшируви ўтказишда оғирлиги 3,5-4,5 кг ташкил қилган шиншилла зотига мансуб 20 та қуён танлаб олинди. Қуёнлар 3-ҳафта мобайнида карантинда сақланди. Қуёнлар сақланаётган хона кунига 1 марта дезинфекцияловчи восита ишлов бериб борилди, хона ҳарорати 24-25°С ташкил қилди. Хонани термометрда иссиқлик ҳарорати текшириб борилди, хона намлиги гигрометр кўрсаткичида 50-70% ташкил қилди.

Қуёнлар карантиндан чиқарилгандан кейин 20 та қуёнда тирсак бўғимининг жароҳатдан кейин контрактура чақириш учун томир ичига 0,5 кг оғирликга нисбатан 25 мг тиопентал юборилиб, наркозга эришилгандан кейин, периферик қон томирлар, нервларни оғир жароҳатланишини ҳимоя қилиш мақсадида юзаси бир нечта пихдан иборат панжали қичқич ёрдамида 0,5 кг остида тирсак бўғими юмшоқ тўқималарига жароҳат етказилди. (расм 1).

*Расм-1.* Экспериментал қуёнларнинг тирсак бўғимига тан жароҳати етказиш учун панжали қичқичнинг умумий кўриниши.

Экспериментал қуёнларнинг тирсак бўғимига тан жароҳати етказилгандан кейин полимер материалдан тайёрланган функционал шина ёрдамида тирсак бўғимида конрактураларни чақириш учун иммобилизация қилинди ва механотерапия мақсадида фойдаланилди (расм-2).

*Расм-2.* Экспериментал қуёнларнинг тирсак бўғимини жароҳатдан кейин иммобилизацион контрактура чақириш ва тирсак бўғимининг ёзилиш ва букилиш харакатини тиклаш учун функционал шинанинг умумий кўриниши.

Экспериментал 20 та қуёнда морфологик текшируви 3-босқичда ўтказилди.

1 чи-босқич: тирсак бўғимида контрактура чақириш учун тирсак бўғими юмшоқ тўқималарига ташқи куч таъсирида тан жароҳати етказилиб функционал шина ёрдамида10,21,30,45 кун давомида иммобилизация қилинди.

2 чи-босқич: тирсак бўғимида иммобилизацион контрактура чақирилгандан кейин 10,21,30,45 кун давомида 20 дақиқа оралиғида кунига 3 марта тирсак бўғимининг букилиш ва ёзилиш ҳаракати функционал шинада амалга оширилди ва бўғим ҳаракат доираси угломерда ўлчаб борилди.

3 чи-босқичда экспериментал қуёнларнинг тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида функционал шинада тирсак бўғимининг функционал ҳаракатини тиклашдан кейин 10,21,30,45 кун оралиғида тажрибадан чиқарилди.

Экспериментал қуёнларнинг тирсак бўғимида иммобилизацион контрактура чақирилгандан кейин ва бўғимнинг функционал ҳаракати тиклангандан кейин 10,21,30,45 кун оралиғида морфологик текширувлар ўтказиш учун қуёнларнинг елкасини юқори учлиги ва билагининг пастки учлиги жунлари қайчи ва бритвада тозаланди, кейин операция хонасида гистологик текшируви олиб бориш учун қуёнларнинг томир ичига 1 кг оғирликга нисбатан 25 мг тиопентал юборилиб, наркозга эришилгандан кейин, қуённинг тирсак бўғими орқа юзаси бўйлаб 10,0 смли кесим ҳосил қилинди, кейин ўткир ва ўтмас йўллар билан мушак тўқималари қаватма- қават очилди. Гемостаз. Елка ва билаги соҳаси елканинг икки ва учли мушаклари, пайлари ва бўғим латерал, медиал боғламлари, капсуласини шикастланмасдан бутун юмшоқ тўқима кесиб олинди. Материал одатдаги усулда ишлов берилгандан кейин, гематоксилин- эозин билан бўялди, яъни декальцинация қилиниб целлоидин билан тўлдирилди. Кейинги даврларда (10-21-30-45 кун кейин) бу ҳолат такрорланди.

Экспериментда морфологик текшириш учун елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайларидан (ўзгарган мушак-пай), патологик ўзгарган тўқималардан олинди. Светооптик препаратларни Pentium IV компьютерига уланган ProgRess, Caputer Pro 2.6 номли рақамли камерали «AXJSKOP-40» (Carl Zeiss, Германия) микроскопи ёрдамида ўрганилди. Сканерловчи электрон микроскопия учун препаратлар фиксациядан кейин бир неча соат давомида спирт-ацетонда сувсизлаштирилди, кейин НСР-2 аппаратида критик нуқта усулида қуритилди. Намуналар «Hitachi S-40SA» (Япония) ёруғлик электрон микроскопи ёрдамида ўрганилди ва «Canon» рақамли фотокамераси ёрдамида суратга туширилди.

Статик ишловни персонал компьютерда тиббий-биологик текширувлар пакетида - «Excel» ва «Statistic 6.0» программаларида ўтказилди. Экспериментда олинган натижалар исботли тиббиёт принципларига асосланган ҳолда ўрганилди.

*Расм-3.* Экспериментал қуённинг тирсак бўғимини жароҳатдан кейин функционал шина билан иммобилизация қилингандан кейинги ҳолатининг умумий кўриниши.

## ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА ТАҲЛИЛЛАР

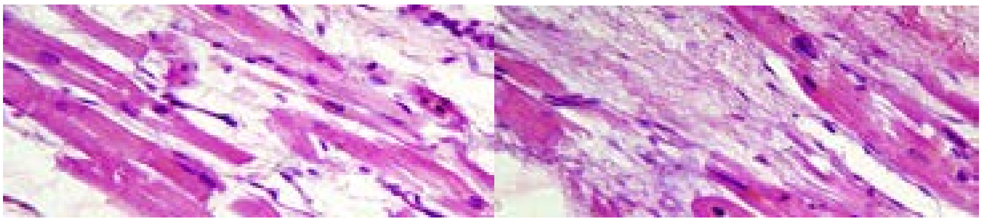
Экспериментда, тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, микроскопик текширувида олинган натижалар елканинг дистал қисми антогонист мушак ва пайлари ва тирсак бўғимининг параартикуляр юмшоқ тўқималаридаги патологик ҳолат, юмшоқ тўқималарга етказилган ташқи куч таъсири ва юмшоқ тўқималарнинг морфо-функционал ҳолатига боғлиқлиги аниқланди. Гистологик текширувида, параартикуляр юмшоқ тўқималарини яллиғланиш, дисциркулятор, дистрофик, некротик, атрофияга учраши ва дисрегенератор ўзгаришлар аниқланди.

Тадқиқотнинг 10-чи кунида, тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, елканинг дистал қисми антогонист мушак ва пайлари, тирсак бўғимининг параартикуляр юмшоқ тўқималарида контрактура натижасида ишемик турдаги қон айланишини бузилишининг ривожланиши кузатилди. Ишемиянинг сабаблари икки ва уч бошли мушак ва пайлари капсулалар, боғламларининг сиқилиши ва артерияларида тромб ҳосил бўлиши аниқланди. Елканинг дистал қисми мушак-пайлари ва тирсак бўғими парартикуляр мушак толаларига ташқи куч таъсирида тан жароҳати етказилиши натижасида, мушак толаларида нотекис атрофиянинг ривожланиши кузатилди. Уларнинг саркоплазмасида оқсилли гиалин-томчи ва вакуол дистрофия аниқланди.

Тадқиқотнинг 21 кунида, ядро тузилмаларида кариолиз, кариопикноз ва кариорексис кўринишида карионекротик ўзгаришлар кузатилди. Ушбу патоморфологик ўзгаришлар елканинг дистал қисми икки бошли мушак-пай толаларининг эзилиши, узилиши натижасида, деструктив ва атрофик ўзгаришлар олиб келиши оқибатида мушак толаларида контрактуранинг ривожланишига сабаб бўлади (расм 4 а).

Тирсак бўғимига тан жароҳати етказилиб функционал шина ёрдамида иммобилизация қилиниб контрактура чақирилгандан кейин 45 кунида елканинг дистал қисми антогонист икки бошли мушак-пайи толалари ва бириктирувчи тўқима қисмида мушак фиброматози шаклида толали тузилмаларнинг кўпайиши ва периваскуляр ва интерстициал бириктирувчи тўқималарнинг кўпайиши кузатилади. Бу склеротик ҳодисалар мушак атрофияси патологик фиброз тўқималарнинг мушаклар ора ўсиши ва дисрегенерация кечиши билан ифодаланади (расм 4 б).

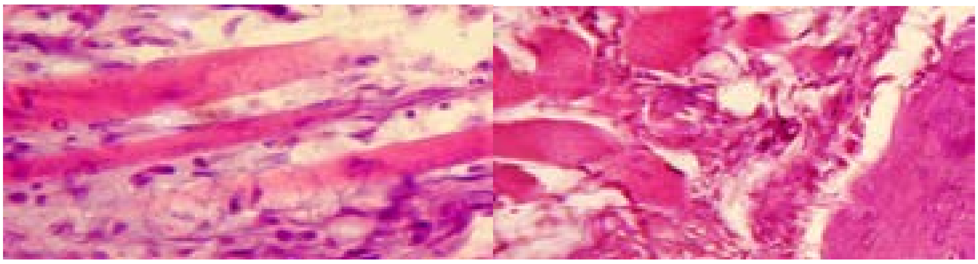
Шундай қилиб, тажрибада тирсак бўғимини жароҳатдан кейинги контрактураларида елканинг дистал қисми антогонист мушак пайлари ва параартикуляр юмшоқ тўқималарининг морфологик текшируви натижалари шуни кўрсатдики, морфогенезидаги дастлаб дисциркулятор шиш ва дистрофик ўзгаришлар қон-томир компонентларида, мушак-пай толаларида рўй бериши кузатилди.



а. б.

*Расм-4.* Тирсак бўғимида жароҳатдан кейин иммобилизацион контрактура чақирилгандан кейин елканинг антогонист мушак пай толаларининг морфологик микрорасми:

а - интерстициал шиш, эзилиши, гомогенизация ва миофибриллаларнинг ядролар деструкцияси билан миолизи; б - елканиниг дистал қисми антогонист уч бошли мушак-пайи атрофияси, бўшашиши, миофибриллаларнинг фиброз ўрнини бириктирувчи патологик тўқима ривожланиши билан алмашиниши. Гематоксилин-эозин билан бўялган. Катталаштирилган: 10×40.



а. б.

*Расм-5.* Механотерапия ўтказилгандан кейин елканинг антогонист мушак-пайларининг морфологик микрорасми:
а - мушакларнинг қалинлашиши ва чўзилиши ва уларни бириктирувчи тўқима толалари билан бирлашиши. Гематоксилин-эозин билан бўялган. Каталаштирилган: 10×40;
б - елканинг дистал қисми антогнист мушаклари ва пайлари бириктирувчи тўқималари тўпламининг зичлашиши ва суяк усти пардасининг қалинлашиши. Гематоксилин-эозин билан бўялган. Каталаштирилган: 10×40.

Тажриба давомида, тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайлари ва тирсак бўғими пароартикуляр юмшоқ тўқималарининг биомеханик кучланишини юзага келтириш учун, бир маъромда ишлайдиган функционал шинадан фойдаланилди.

Экспериментнинг 10-чи кунидан бошлаб, бир маъромда ишлайдиган функционал шина ёрдамида елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайлари, тирсак бўғими пароартикуляр юмшоқ тўқималарини чўзиш ва сиқиш ҳолатини амалга ошириш давомида елка қон-томир айланиш тизими микроскопик текшириш натижаларига кўра, қон айланиш бузилиши белгилари бор эди, улар синовиал мембрана ва мушакларaро бириктирувчи тўқима, веноз томирларда аниқланди. Миофибриллнинг гиперхромазияси ва зичлигининг ортиши натижасида, елка мушак тўқималарида саркоплазманинг қаттиқлашувининг ортиши кузатилди ва артерия деворнинг қалинлашиши ва артерия ички юзасининг торайиши, томирлар атрофида кичик шишни сақланиши, бириктирувчи тўқималарнинг ингичкалашига олиб келиши аниқланди.

Механотерапия ўтказиш давомида 30 чи кунида елканинг дистал қисми антогонист мушак-пай толалари, кўндаланг чизиқ ва ядро тузилмаларининг гипертрофияси кузатилиши натижасида, уларнинг қалинлаши аниқланди. Улар орасида мушак толалари тузилмаларининг зичлашиши ва кўпайган гистиоцитик ҳужайра элементларидан ташкил топган аралаш тўпламларнинг шаклланиши қайд этилди. Уларнинг толали тузилмалари алоҳида тўпламларга тўпланиб, мушак миофибриллалари билан бирлашиши кузатилди.

Реабилитация жараёнида тирсак бўғимида эксцентрик ҳаракатни амалга ошириш натижасида елканинг дистал қисми антогонист мушак-пай толаларининг чўзилиш- сиқилишини бир вақтда амалга ошириш натижасида гистиоцитик ҳужайраларнинг кўпайиши ва дифференциацияси, шунингдек мушак-пай толалари атрофида толали тармоқ шаклида толали тузилмаларни шакллантириш орқали мушакларaро бириктирувчи тўқима шаклланиши аниқланди (расм-5, а).

Механотерапия ўтказиш давомида 45-чи кунида электронмикроскопик текширувида елканинг дистал қисми уч бошли мушак-пайи толалари саркоплазма оқсил массасининг кўпайиши ва миофибриллаларнинг зичлашиши туфайли силлиқлашиши аниқланди ва уч бошли мушак-пайининг тирсак суяги ўсимтаси суяк усти пардасига бирикиш соҳасида бириктирувчи тўқима толалари зичлашиши ва чўзилиши аниқланди (расм-5, б).

Шундай қилиб, экспериментда тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида механотерапияни амалга ошириш давомида елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайларида эксцентрик ҳаракатни амалга оширишда олинган натижалар шуни кўрсатдики, интерстициал бириктирувчи тўқима элементлари ва мушакларaро тўқималарда ижобий ўзгаришлар, умумий патологик жараёнларнинг тез йўқолиши ва мушак ва эндо-перимизиал бириктирувчи тўқималарда тикланиш ва регенератив ўзгаришларнинг ривожланишини, биомеханик сиқилиш ва чўзилиш жараёнининг бир вақтда амалга оширилишининг самарадорлиги билан ифодаланади.

Тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида бўғим функциясини тиклашда бир маъромда ишлайдиган функционал шина ёрдамида реабилитация ўтказиш давомида, тирсак бўғими юмшоқ тўқималарининг биосинтетик фаоллиги ошиши ва шу билан бирга морфологик текширувда функционал шина ёрдамида елканинг антогонист мушак-пай толаларини бир вақтнинг ўзида сиқилиш ва чўзилиш давомида юмшоқ тўқима толалари органеллаларининг маълум бир йўналишда ўсиши ва жароҳатга учраган мушаклар толаларини компенсация қилиши кузатилди. Экспериментда, тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, бўғим ҳаракатини тиклаш учун бўғимга функционал шинада бир маъромда ишлов бериш таъсири остида миогенез стимуляциясини қўзғалиши натижасида, мушак толалари нуқсонини тўла-тўкис янги ҳосил бўлган мушак-пай толалари тўқимаси билан алмашиниши кузатилиши бу ҳолат тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, бўғимнинг функционал ҳаракатини тикланишида муҳим аҳамиятга эга [1].

## ХУЛОСА

1. Экспериментда тирсак бўғимини жароҳатлаш орқали елканинг дистал қисми мушак-пайи ва тирсак бўғими атрофидаги юмшоқ тўқималар қон томирларининг ташқи куч таъсирига жавоб реакциясини тажриба орқали ўрганишда 1 чи 10 кундан 60 кунгача бўлган даврда тирсак бўғими елканинг дистал қисми антогонист мушак пайлари ва параартикуляр юмшоқ тўқималари гистологик текширувидан ўтказилганда, жароҳатдан кейин тирсак бўғимида контрактурани ривожланишинг асосий сабаби, бўғимга қуйилган қоннинг елканинг дистал қисми антогонист мушак-пай ва парартикуляр тўқималарга тарқалиб, уларнинг некрозга учрашига олиб келиши сабабли, бўғимда патологик жараённинг ривожланиши ва ҳаракатнинг чегараланишига олиб келиши кузатилди.

2. Тирсак бўғимининг юмшоқ тўқималарига жароҳат етказилгандан кейин елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайи ва параартикуляр бириктирувчи тўқималарида яллиғланишни кучайиши, қон томирлари ва коллаген толаларининг шикастланишига олиб келиши оқибатда параартикуляр юмшоқ тўқимасининг чандиқланиши натижасида бўғим ҳаракатининг чегараланиши кузатилди.

3. Тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида тирсак бўғимининг қон-айланиш тизимида дистрофик ва некробиотик ўзгаришларига олиб келиши ва елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайлари ва тирсак бўғимининг параартикуляр тўқималарида чандиқланиш натижасида, самарали яллиғланиш жараёнининг ривожланишининг тухташи кузатилди.

4. Тирсак бўғимининг жароҳатдан кейинги контрактураларида, функционал шинада реабилитация ўтказиш даврида, экспериментал текшируви натижалари шуни кўрсатдики, елканинг дистал қисми антогонист мушак-пайлари ва парартикуляр юмшоқ тўқималар фаоллигини тиклаш, тирсак бўғимининг функционал ҳаракатини тиклаш имконини берди.

## АДАБИЁТЛАР

1. Азизов М.Ж.,Исроилов Р.И., Тогаев Т.Р. Морфология кровеносной системы и мышц плеча при посттравматических контрактурах локтевого сустава, до и после разработки с применением механотерапии в эксперименте // Хирургия Узбекистана-2012.-№2.-С.77-80.
2. David MA. et.al.Pleiotropic Effects of Simvastatin and Losartan in Preclinical Models of Post-Traumatic Elbow Contracture // J.FrontBioengBiotechnol.-2022.-№10.-P.803-813.
3. Dunham CL et.al. Persistent motion loss after free joint mobilization in a rat model of post-traumatic elbow contracture //J. Shoulder Elbow Surg.-2017.-№4.P.611-618.
4. Dunham CL.Temporal Patterns of Motion in Flexion-extension and Pronation-supination in a Rat Model of Posttraumatic Elbow Contracture //J. ClinOrthopRelat Res.-2018.-№9.-P.1878-1889.
5. Dunham CL et.al.The Role of Periarticular Soft Tissues in Persistent Motion Loss in a Rat Model of Posttraumatic Elbow Contracture //J. Bone Joint Surg Am.- 2019.-№5.-P.17-25.
6. Lake SP et.al.Development and use of an animal model to study post-traumatic stiffness and contracture of the elbow// J.Orthop Res.- 2016.-№2.-P.354-64.
7. MichaelA. et.al.Preclinical models of elbow injury and pathology// J. Annals of Joint.-2021.-№15.-P.1-17.

8. Reiter AJ. et.al. Females and males exhibit similar functional, mechanical, and morphological outcomes in a rat model of posttraumatic elbow contracture //J. Orthop Res.-2021-№9.-P.2062-2072.

------------------------------------------------------------

**УДК: 616.718.16-001.5-089**

# *ИННОВАЦИОННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ВЕРТЛУЖНОЙ ВПАДИНЫ*

Мирзаев Ш.Х., Гаипов З.А., Дурсунов А.М.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр травматологии и ортопедии

*ХУЛОСА*

***Мақсад:*** *Клиника мосламасининг токсикологик таркибини ўрганиш.*

***Материал ва усуллар.*** *Клиника мосламасини экспериментал йўл билан ўрганиш Ўзбекистон Республикаси Дори воситаларини стандартизациялаш илмий марказининг лабароториясида амалга оширилди.*

***Натижалар.*** *Тажрибадаги ва назорат гурухидаги ҳайвонларниг ҳолатлари кузатилганда, клиника мосламасининг кичик бир бўлаги аппликация кўринишида қўлланилгандан сўнг 72 соат давомида кўринарли ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади.*

***Хулоса.*** *Клиника мосламасининг кичик бир бўлагини ўрганилаётган ҳайвонларнинг вена ичига бир маротаба юборилганда, унинг токсигенлиги аниқланмади.*

***Калит сўзлар:*** *Қуймич косачаси синишлари, ички остеосинтезлаш, клиника мосламаси, аддитив технологиялар.*

*SUMMARY*

***Objective:*** *to study the toxicological properties of the clinic device.*

***Material and methods.*** *The experimental study of the clinic device was carried out in the laboratory of the Scientific Center for standardization of medicines of the Republic of Uzbekistan.*

***Results.*** *Observing the condition of the animals of the experimental and control groups 72 hours after applying the extract from the clinic device in the form of applications, no visible changes were detected*

***Conclusion.*** *With a single intravenous injection of the studied extract from the clinic device, no toxicity was detected.*

***Keywords:*** *acetabular fractures, internal osteosynthesis, clinic devices, additive technologies.*

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с высокими темпами урбанизации общества в последние годы наблюдается неуклонный рост повреждений таза и вертлужной впадины. Одним из наиболее тяжелых повреждений опорно-двигательной системы в структуре политравмы являются повреждения тазового кольца и вертлужной впадины, которые встречаются почти у 10% от общего числа травматологических больных. Переломы вертлужной впадины, сопровождающиеся смещением отломков и вывихом бедра, по некоторым данным, составляют 7-16% от общего количества переломов костей таза. Среди пострадавших преобладают лица трудоспособного возраста, преимущественно мужчины, что указывает на социально-экономическую значимость этой проблемы [1,2,4].

Разработано, описано в литературе и применяется на практике огромное количество вариантов оперативного лечения переломов вертлужной впадины, однако результаты его не всегда бывают удовлетворительными. Отмечено, что показатель выхода на инвалидность у оперированных больных практически в три раза ниже, чем у пострадавших, пролеченных консервативно [3,5].

В связи с многообразием видов переломов вертлужной впадины данные о выборе метода хирургического лечения весьма разноречивы. Вместе с тем своевременное восстановление анатомии тазобедренного сустава имеет большое значение для дальнейшего функционального прогноза. Поэтому мы отдаем предпочтение оперативному устранению смещения отломков с достижением конгруэнтности суставных поверхностей. Поздние осложнения повреждений вертлужной впадины (асептической некроз головки бедренной кости, развитие гетеротопической оссификации и т.д.) связывают, как правило, с некачественной репозицией перелома. [6,9,10].

Во многих работах приводятся неоспоримые доказательства преимуществ открытого остеосинтеза вертлужной впадины, позволяющего достигать точной репозиции и жесткой фиксации отломков, что благоприятно сказывается на ближайших и отдаленных результатах лечения. Причем адекватная репозиция и стабилизация отломков достигается при хирургическом доступе, максимально приближенном к зоне перелома. В этом случае минимизируется степень травматизации прилежащих мягких тканей. Однако, несмотря на постоянный рост числа пострадавших, технология внутреннего остеосинтеза при сложных переломах вертлужной впадины внедрена лишь в нескольких крупных травматологических центрах. Одной из главных проблем является позднее поступлении пострадавших в специализированные центры для выполнения остеосинтеза [7,8].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение токсикологических свойств устройства клиники.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наиболее близким по технической сущности является фиксатор переломов вертлужной впадины, содержащий изогнутую пластину с крепежными отверстиями для винтов, отличающийся тем, что, с целью обеспечения одномоментного восстановления конгруэнтности суставной поверхности и прочной фиксации фрагментов, пластина выполнена в виде многоугольника с криволинейными сторонами и образует конусообразную поверхность (SU, А.с № 1671280, А 61 В 17/58, 23.08.91 г).

Устройство для лечения переломов вертлужной впадины создано для стабильной и жесткой фиксации костных отломков при многооскольчатых переломах и обеспечения конгруэнтности различных отделов вертлужной впадины. Устройство содержит плавно изогнутую дугообразную пластину с крепежными отверстиями для винтов. По краю малой дуги пластина имеет четыре равноудаленных и расположенных под углом 90 градусов шипа треугольной формы с размером основания 1,5 мм и высотой 3 мм для фиксации отломков, по центру большой дуги, расположенную под углом от 100 до 130 градусов планку размером 15х25 мм с крепежными отверстиями для дополнительной фиксации к костям таза и на концах, расположенные под углом от 125 до 130 градусов ушкообразные изгибы радиусом 10 мм для прочной фиксации к костям таза.

Устройство удобно в использовании, применение его повышает надежность и стабильность фиксации при лечении переломов вертлужной впадины. Рекомендуется для широкого использования в практической медицине.

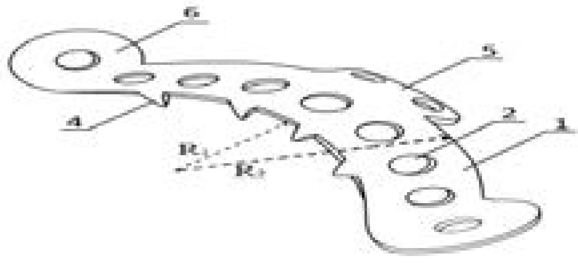


*Рис. 1.*

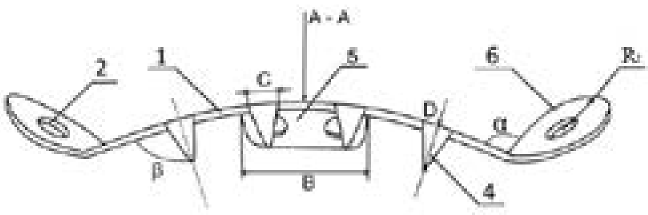


*Рис. 2.*

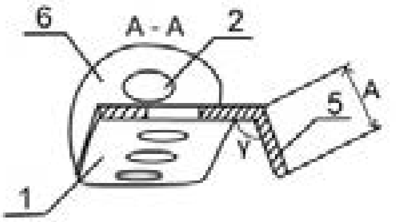


*Рис. 3. .*

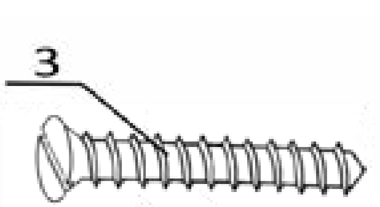


*Рис. 4.*

В течение 2019 г. в отделение лечение получили 10 больных с переломами и переломовывихами головки бедренной кости с переломами вертлужной впадины. Мужчин было 7, женщин 3. У всех больных выполнялась рентгенография, допплерография, ЭНМГ, лабораторные анализы (общий анализ крови и мочи, коагулограмма, биохимия крови и др.). Кроме того, у 9 больных осуществлена МСКТ. У 8 больных произведена репозиция переломов вертлужной впадины с вправлением вывиха головки бедренной кости и остеосинтез вертлужной впадины пластинкой. У 2 пострадавших осуществлены репозиция переломов вертлужной впадины с вправлением вывиха головки бедренной кости и остеосинтез вертлужной впадины винтами.

Вытяжку из представленного образца «Устройство клиники» по разработанному проекту Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии приготовили в соответствии с приложением Б ГОСТа Р ИСО 10993.12-2011 [1]. Для этого 50 г образца помещали в чистый сосуд объёмом 500 мл. Образцы заливали 500 мл модельной среды, в качестве которой использовали 0,9% раствор NaCl производства ЧНПП «RADIKS» (Узбекистан) (с. 21080819, с.г. 09 2021). Ёмкости с образцами помещали в термостат при температуре (37±1)°С на 72±2 часа. Одновременно готовили контрольную модельную среду 0,9% раствор NaCl производства ЧНПП «RADIKS» (Узбекистан) (с. 21080819, с.г. 09 2021) для параллельного введения и сравнения. После изъятия сосудов из термостата охлаждали до комнатной температуры. Во время охлаждения сосуды энергично встряхивали в течение 30 с, после чего вытяжку и контрольную модельную среду выливали в сухие стерильные контейнеры. Далее вытяжку и контрольную модельную среду использовали для исследования на лабораторных животных.

Острую токсичность вытяжки из исследуемого образца «Устройство клиники» изучали на 6 белых мышах обоего пола массой 19-21 г, прошедших карантин. Вытяжку из представленного образца в количестве 0,5 мл на мышь вводили внутривенно. После однократного введения за животными вели наблюдение ежечасно в течение первого дня в условиях лаборатории, далее 3 раза в день на 2-3-и сутки и один раз в день в течение 14 дней в условиях вивария. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище. Учитывали общее состояние животных: поведение, подвижность, состояние шерстного покрова и слизистых, дыхание и сердцебиение, а также гибель мышей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные опыты показали, что у животных после однократного внутривенного введения вытяжки из устройства клиники видимых изменений в функциональном состоянии не наблюдалось. Все мыши оставались активными, потребление корма и воды было в норме. Патологические изменения в состоянии волосяного и кожного покрова отсутствовали. Все животные реагировали на тактильные, звуковые, болевые и световые раздражители. Гибели мышей в течение всего эксперимента не было. Экспериментальное изучение устройства клиники показало, что вытяжка не обладает токсическим действием.

Раздражающее действие вытяжки на неповреждённую кожу экспериментальных животных изучали на кроликах-альбиносах массой 2,2-3,0 кг, предварительно выдержанных на карантине. До проведения испытания у животных проводился контроль температуры, общего состояния, оценка шерстного покрова кожи спины. За сутки до экспериментальных исследований на коже грудного отдела спины ножницами выстригали шерсть на участке размером 10x10 см по обеим сторонам от спинного хребта. На выстриженный участок кожи правой боковой поверхности кроликов накладывали марлевые салфетки, смоченные в 20 мл испытуемой вытяжки из устройства клиники. На левую выстриженную боковую поверхность кроликов накладывали марлевые салфетки, смоченные в 20 мл контрольной модельной среды 0,9% раствора NaCl производства ЧНПП «RADIKS» (Узбекистан). Время экспозиции – 4 часа. После острого (однократного) воздействия испытуемой вытяжки и контрольного раствора оценивали состояние кожного покрова при наблюдении через 1, 24 и 72 часа в баллах по системе классификации кожных реакций по ГОСТ Р ИСО 10993. 10-2011.

Наблюдения за состоянием кожи опытного участка кроликов альбиносов в сравнении с контрольным через 1, 24 и 72 часа показало, что при нанесении вытяжки из устройства клиники в виде аппликаций видимых изменений на коже животных не наблюдалось.

Согласно классификации кожных реакций по ГОСТ ИСО 10993.10-2011 максимальное количество баллов составило 0, т.е. полученные данные свидетельствуют об отсутствии токсического действия устройства клиники.

**Система классификации кожных реакций по ГОСТ ИСО 10993.10-2011**

| Описание реакции | Оценка в баллах | |
|---|---|---|
| | рекомен. | истин. |
| Эритема и образование струпа | | |
| Отсутствие эритемы | 0 | 0 |
| Очень слабая эритема (слегка заметная) | 1 | - |
| Заметная эритема | 2 | - |
| Умеренная эритема | 3 | - |
| Выраженная эритема (ярко-красная с образованием струпа) | 4 | - |
| Образование отёка | | |
| Очень слабый отёк (слегка заметный) | 0 | 0 |
| Заметный отёк | 1 | - |
| Умеренный отёк | 2 | - |
| Выраженный отёк | 3 | - |
| Максимально возможное количество баллов | 8 | 0 |

Раздражающее действие вытяжки на слизистые глаз экспериментальных животных изучали на кроликах обоего пола массой 2,5-3,0 кг, находившихся предварительно под наблюдением и имеющих здоровые глаза согласно ГОСТу Р ИСО 10993. 10-2011. Вытяжку из устройства клиники в количестве 0,1 мл закапывали в нижний отдел конъюнктивального мешка правого глаза кролика. Левый глаз служил контролем, в который закапывали 0,1 мл контрольной модельной среды 0,9% раствор хлорида натрия производства ЧНПП «RADIKS» (Узбекистан). Оба глаза животного осматривали через 1, 24 и 72 часа после воздействия. Состояние радужной оболочки, конъюнктивы оценивали по состоянию слизистой, состоянию кровеносно-сосудистой картины, наличию или отсутствию слезотечения.

Наблюдения за слизистыми глаз экспериментальных животных в течение 72 часов показало, что инстилляция вытяжки из устройства клиники не оказывала раздражающего действия на роговицу, радужную оболочку, конъюнктиву глаз кроликов, а также не влияла на слезотечение.

## ВЫВОДЫ

1. При однократном внутривенном введении белым мышам исследуемой вытяжки из устройства клиники токсичность не выявлена.

2. Исследуемая вытяжка из устройства клиники не оказала раздражающего действия на неповрежденную кожу кроликов.

3. Исследуемая вытяжка из устройства клиники при нанесении в конъюнктиву глаз кроликов раздражающего действия не оказывала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко А.В. и др. Использование канюлированных винтов при остеосинтезе повреждений таза и вертлужной впадины у пациентов с политравмой // Политравма. – 2008. – №1. – С. 19-23.
2. Милюков А.Ю., Конев С.В. Комплексная диагностика повреждений вертлужной впадины у пациентов при политравме // Политравма. – 2012. – №3: – С. 64-67.
3. Мирзаев Ш.Х., Гаипов З.А., Дурсунов А.М., Шодиев Б.У. Современная хирургическая тактика при лечении больных с переломами вертлужной впадины // Вестник ТМА. – 2021. – №1. – С. 156-160.
4. Мирзаев Ш.Х., Гаипов З.А., Дурсунов А.М., Шодиев Б.У. Наш опыт хирургического лечения переломов вертлужной впадины // Травматол., ортопед. и реабилитация. – 2021. – №2. – С. 40-43.
5. Мирзаев Ш.Х., Гаипов З.А., Дурсунов А.М., Шодиев Б.У. Хирургические доступы для оперативного лечения повреждений вертлужной впалины // Вестн. экстр. мед. – 2021. – №3. – С. 24-28.
6. Хабибьянов Р.Я., Гафаров Х.З., Галеев И.Г. Хирургическое лечение переломов задней колонны вертлужной впадины // Инновационные технологии в мед. – 2017. – №8. – С. 157-160.
7. Смирнов А.А. и др. Хирургическая тактика при переломах вертлужной впадины // Травматол. и ортопед. Россия. – 2009. – №4. – С. 84-87.
8. Letournel E. Fractures of the pelvis and acetabulum. – Ninth AFOR Course and Workshop. Paris, 1993. – P. 253-313.
9. Matta J.M. Operative treatment of acetabular fractures through the ilioinguinal approach. A 10-year perspective // Clin. Orthop. – 1994. – Vol. 305. – P. 10-19.
10. Rommens P.M. The Kocher-Langenbeck approach for the treatment of acetabular fractures // Eurjh. J. Trauma. – 2004. – Vol. 30. – P. 265-273.

---

# ПЕДИАТРИЯ

**УДК 616-022.8:616-08**

## ОБЗОРНЫЙ МАТЕРИАЛ ПО ИЗУЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН, КАК ФУНДАМЕНТ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Искандаров Ш.Т., Арипова Т.У., Джамбекова Г.С., Исмаилова А.А., Адылов Д.Г.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

*ХУЛОСА*

***Мақсад.*** *Болаларда асосан бронхиал астма (БА) ва атопик дерматит (АД) клиник симптомлари анкетлашликни қўллашнинг самарасини ўрганиш эди. Тадқиқот материали ва услублари. Болалар аҳолиси ўртасида аллергик касалликларни (АК) эпидемиологиясини профилактик тадбирларни ўтказиш мақсадида 7-8 ва 13-14 еш болаларда БА ва АР симптомларини баҳолаш учун стандартлаштирилган ва руслаштирилган ISAAC программасига асосланган анкетлаш кўзланган. Анкетлашдан сўнг тиббий назорат ўтказилди ва текшириш билан амбулатор карталарини таҳлил қилиш натижасида альтернатив ташҳисларни тасдиқланди.* ***Натижалар ва уларнинг муҳокамаси.*** *Адабиет маълумотлари кўрсатдики ISAAC дастури асосида олиб борилган тадқиқотлар шаҳар аҳолисига мансуб 7-8 ва 13-14 мактаб ёшдаги болаларда БА ва АР симптомлари тарқалганлиги ошди. Ушбу ISAAC саволномасига асосланган ҳолда мактаб ўқувчиларида аллергия белгилари кенг тарқалганлиги ҳақида хулоса чиқаришади, 47,8% текширилган болаларда АК учради. БА ва АР белгилари учраши кўпроқ саккизинчи синф ўқувчилари биринчи синф уқувчиларига нисбатан намоён бўлди. Шундан келиб чиққан ҳолда ЎзР мактаб ёшдаги болаларда АК-лар ва АК-нинг белгилари тарқалганлигини аллергик касалликлар билан касалланган болалар кўпайганлиги сабабларини ўрганишни режалаштирмоқдамиз, ва ўз ўрнида бу тадбирлар кейинчалик молекуляр тадқиқотлар ўтказишга ёрдам беради.*

***Хулосалар.*** *АКлар билан хасталанган беморларга самарали ердам кўрсатиш ва профилактика қилишда АК ҳақиқий тарқалганлиги ҳақида тўлиқ маълумот егиш керак, ва бунинг учун болаларда жиддий кенгқамровли эпидемиологик тадқиқотлар ўтказиш лозим. Дунеда АК- ни тарқалганлигини ўрганиш учун «ISAAC» дастурини соғлиқни сақлаш амалиетига*

*SUMMARY*

***The aim of the study.*** *To study the effectiveness of the questionnaire of clinical symptoms, mainly bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) among child population.*

***Materials and methods of research.*** *To assess the epidemiology of AD among the child population in order to carry out preventive measures, a questionnaire of BA and AR symptoms at the ages of 7-8 and 13-14 years will be used according to a questionnaire using a Russified version of the standardized ISAAC program. After the survey, a medical examination was conducted, as a result of the examination and analysis of outpatient records, alternative diagnoses were confirmed.*

***The results obtained and their discussion.*** *Thus, the literature data showed that the studies conducted under the ISAAC program revealed a tendency to increase the prevalence of BA and AR symptoms among schoolchildren aged 7-8 and 13-14 years of the urban population. According to this questionnaire, ISAAC judges the high prevalence of allergy symptoms among schoolchildren, that 47.8% of the surveyed children have AD. The prevalence of BA and AR symptoms was higher in eighth graders schoolchildren in comparison with first graders. According to this, we will plan to conduct research on the prevalence of AD and symptoms of AD among the children’s school population in the Republic of Uzbekistan, which is associated with an increase in children with AD, including with AR and BA, which will serve to conduct molecular studies.*

***Conclusions.*** *For effective prevention and provision of highly qualified care to patients with AD, it is necessary to have full information about the true prevalence of AD, which is realistic if serious large-scale epidemiological studies are carried out among the child population. The introduction of the ISAAC program (International Study of Asthma and Allergic Diseases in Children) into practical Healthcare is considered the most reliable in* *жорий этиш ҳисобланади.*

***Калит сўзлар:*** *болалар, бронхиал астма (БА), атопик ринит (АР), Атопик дерматит (АД), эпидемиология.*

*studying the prevalence of AD in the world.*

***Keywords:*** *childhood, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, epidemiology.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Отечественный и международный опыт показал, что одной из наиболее актуальных проблем педиатрии становятся аллергические заболевания (АЗ), что связано с их высокой распространенностью среди детского населения. Проведенные эпидемиологические исследования и анализ данных в последние годы свидетельствуют о том, что от 6 до 15% детского населения страдает бронхиальной астмой (БА) [1,2,5,8,20,21], распространенность аллергического ринита (АР) уже доходит до 32% [2,3,6,7,12], и атопического дерматита (АД) – более чем у 8% детей [5,7,13,18,27].

Прекрасным фундаментом современных исследований будет являться такой инструмент, как программа ISAAC - это вопросник, состоящий из трех тематических блоков: первый блок состоит из 8 вопросов, который включает изучение симптомов астмы, и два других раздела (по 6-7 пунктов анкеты каждый) - посвящены проблеме АР и АД [3,4,22,26].

Этот инструмент служит для описания распространенности и тяжести симптомов БА, а также АР и АД, который предлагает использовать русифицированную версию стандартизированной программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)» [7,22]. Понятно, что этот вариант является адаптатированной формой международного протокола «International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC)» [22], и служит для изучения распространенности симптомов АЗ в двух возрастных группах (6-7 и 13-14 лет), что и является наиболее привлекательным и интересным для нас.

**Целью** нашей работы явилось изучение литературных обзорных данных по изучению распространенности симптомов БА и АР у школьников с помощью стандартизированной программы ISAAC.

Из данных литературы показано, что анализ эпидемиологических показателей с использованием анкетного метода исследования осуществляется на основании положительных ответов, считается достаточно трудоемким, так как требует большого количества выборочной совокупности [5,8,11,22,23].

Данное анкетирование позволяет изучить распространенность симптомов АЗ, вести учет патологических состояний. Считается, что результаты анкетирования «в чистом виде» не могут отражать истинной ситуации по изучаемому вопросу и требуют дополнительного скрининга, так как ответы порой могут являться неосознанными [4,7,12,14]. Как видно, существует критический подход, что является ценным в данном случае.

Следовательно, целью нашей работы станет изучение эффективности применения анкетирования клинических симптомов, в основном астмы и ринита среди детского населения с помощью стандартизированной программы ISAAC.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Так, с этой целью для оценки изучения эпидемиологии АЗ среди детского населения с целью проведения профилактических мероприятий, будет использовано анкетирование симптомов астмы и ринита в возрасте 7-8 и 13-14 лет. В литературе существуют эпидемиологические исследования, которые проводили методом анкетирования с помощью русифицированной версии стандартизированной программы ISAAC [22,23,26,27]. В литературе показано, что для получения объективных данных программы ISAAC рамки были расширены путем введения дополнительного этапа обследования лиц, имевших респираторные симптомы [7,17,19,22]. Так, клиническая верификация диагноза проводилась по критериям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [7,11,15,26].

Затем после анкетирования был проведен медицинский осмотр или врачебный скрининг, который состоял из нескольких этапов: это дети с ложноположительными ответами, в результате собеседования и анализа амбулаторных карт были подтверждены альтернативные диагнозы. Кроме этого, были дети школьники с врачебно-установленным диагнозом БА [9,15,18,22].

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Так, из данных литературы было проведено клинико-аллергологическое обследование детей в двух возрастных группах, которые включали анамнез жизни, анамнез болезни, клинический осмотр педиатра и отоларинголога, оценку функции внешнего дыхания (спирометрия, пикфлоуметрия), эзофагогастроскопию, исследование аллергологического статуса с помощью кожных тестов с аллергенами и определение общего IgE в сыворотке крови [12,17,19,22].

Для проведения клинических исследований использовали традиционные известные методы исследования. Аллергологические исследования проводили с помощью кожных скарификационных проб со стандартным набором из 39 аллергенов, определяли общий IgE методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи тест-системы [4,9,13,17].

Так, из данных литературы можем увидеть интересные данные, для оценки распространенности симптомов АЗ с сентября 2007 года по май 2008 года проведено анкетировано 4625 школьников из 25 школ, расположенных на территории различных районов города [1,3]. В первую возрастную группу (7-8 лет) вошли 2028 первоклассников, во вторую (13-14 лет) – 2397 восьмиклассников. Вопросники для первоклассников заполняли их родители, восьмиклассники отвечали самостоятельно. При анализе анкет затрудненное свистящее дыхание в анамнезе выявили у 18,58% школьников (у 17,73% первоклассников и у 19,36% восьмиклассников) [1,3,5]. Были видны данные , что у 9,06% этих детей данные симптомы отмечались в течение текущего года (у 7,54% детей 1-й группы и у 10,49% детей 2-й группы) [3]. При сравнении частоты симптомов в зависимости от пола установили более частое (в 1,9 раза) их наличие у мальчиков, чем у девочек в младшей возрастной группе; в старшей возрастной группе различий по полу не выявлено. У большинства (80,37%) школьников обеих групп симптомы затрудненного свистящего дыхания были легкие и редкие – повторялись не более 1-3 раз в год. Однако в старшей возрастной группе в 2 раза чаще выявлялись по данным анкет частые (более 12 раз в год) и более тяжелые (сопровождающиеся ограничением речи) эпизоды затрудненного дыхания (0,56 и 1,63% по сравнению с 0,31 и 0,85%) [1,3]. Вот такие интересные данные были выявлены по анкетам, благодаря тщательному подходу как врачей, так и родителей. Так, например, изучение распространенности симптомов АР показало, что у 30% детей возникали чихание, насморк или заложенность носа при отсутствии простуды или острого респираторного заболевания системы [3]. Также было отмечено, что у 8% детей симптомы ринита сочетались с явлениями конъюнктивита в виде зуда глаз и слезотечения, причем в 3,2 раза чаще у детей старшего возраста. Вместе с тем, состояли на учете с диагнозом «АР» только 3,12% детей (2,97% первоклассников и 3,26% восьмиклассников) системы [3,4].

Следовательно, суммируя полученные данные можно отметить, что по вопроснику ISAAC симптомы АЗ, таких как БА и АР выявлены у 47,77% детей, т.е. это были 45,81% первоклассников и 49,18% восьмиклассников системы [4].

Что было наиболее интересным из полученных результатов, что выявлена неодинаковая частота симптомов АЗ у школьников различных районов г. Казани. Так, наибольшая распространенность симптомов БА среди первоклассников наблюдалась в одном районе, среди восьмиклассников в других районах города системы [3].

Таким образом, исходя из представленных данных литературы и мировых данных по исследованию аллергических заболеваний среди детского населения, стоит обратить внимание на проведенные исследования с использованием международного вопросника ISAAC, согласно которому можно судить о высокой распространенности симптомов аллергии среди школьников, в которых указано, что почти у половины, это 47,8% обследованных детей встречаются АЗ.

Из данных видно, что с наибольшей частотой регистрировались симптомы АР у 1/3 школьников, при этом симптомы БА диагностированы у 1/5 обследованных детей.

При этом, распространенность симптомов БА и АР была выше у восьмиклассников по сравнению с первоклассниками, а АД – у первоклассников системы [3,4]. При сравнении частоты симптомов БА и АР, полученных в исследовании, с данными ранее проведенных исследований [3] можно отметить тенденцию к росту частоты АР и его сочетанных форм.

Так, исходя из всего вышесказанного, нами будет планироваться проведение исследований по изучению распространенности АЗ и симптомов АЗ среди детского школьного населения в РУз.

В чем такая необходимость связана, это с увеличением числа пациентов, особенно детей с АЗ, в том числе с АР и БА.

Более того, сегодня наблюдаются достижения в изучении причин, иммунопатогенеза, лечения и профилактики АЗ с использованием высокоэффективных препаратов для лечения АЗ, в том числе БА.

Так, имеющиеся аналитические и статистические данные в полном объеме не отражают истинную картину распространенности АЗ в мире, в том числе и в Узбекистане. При этом необходимо учитывать и среднетяжелые и тяжелые формы течения АЗ. Поэтому, для эффективной профилактики и оказания высококвалифицированной помощи пациентам с АЗ необходимо иметь полную информацию об истинной распространенности АЗ, что реально возможно при условии проведения таких серьезных масштабных эпидемиологических исследований среди детского и взрослого населения. Поэтому, наиболее надежным по изучению распространенности АЗ в мире считается внедрение программы «ISAAC» (Международное исследование астмы и аллергических заболеваний у детей) в практическое Здравоохранение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003. 320 с.
2. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. Рос аллергол. журн 2013; 5: 22-26.
3. Иванова О.Н., Петрова П.Г., Барашкова Н.Н. Эпидемиология и факторы риска развития бронхиальной астмы у детей на Севере // Фундаментальные исследования. 2006. № 5, С. 94-95.
4. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Лиханов А.В. и др. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в Новосибирске // Пульмонология. 2003. Т.13, № 6, С. 51-56.
5. Курбачева О.М., Павлова К.С, Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли. Рос аллергол журн 2013; 5: 3-11.

6. Пампура А.Н., Конюкова Н.Г., Феденко Е.С. и др. Особенности диагностики сенсибилизации к фруктам семейства Розовых у детей с аллергическими заболеваниями. Рос. Аллергол. Журн. 2012; 1: 66-72.
7. Попова И.В, В. А. Жуков В.Н. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы по критериям ISAAC // Аллергология. 2004. № 4. С. 31-34.
8. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей: пособие для врачей (Адаптация программы «Международные исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC») в России. М., 1999. 30 с.
9. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Второе издание. М.: Издательский дом «Русский врача», 2006. 100 с.
10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М., 2008. 107 с.
11. Хакимова Р.Ф., Амиров Н.Х., Цибулькина В.Н., Даутов Ф.Ф., Галеев К.А. Экология и аллергопатология детей. Казань: Дом печати, 2002 -311 с.
12. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 636-645.
13. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. Allergy 2012; 67: 969-975.
14. Camous X, Calbo S., Picard D., Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. Curr Opin Immunol 2012; 24: 730-735.
15. Castro-Rodriguez J.A. The necessity of having asthma predictive scores in children. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1311-1313.
16. Deckert S., Kopkow C., Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. Allergy 2014; 69: 37-45.
17. Dreyfus D.H. Herpes virus infection and the microbiome. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1278-1286.
18. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. Allergy 2014; 69: 56-61.
19. Katz Y., Goldberg M,R., Rajuan N. et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow’s milk: a large-scale, prospective population-based study. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 3: 647-653.
20. Guan W., Zheng J., Gao Y. et al. Leukotriene D4 and metha-choline bronchial provocation tests for identifying leukotrie-neresponsiveness subtypes. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 332-338.
21. Papi A., Contoli M., Adcock I.M. et al. Rhinovirus infection causes steroid resistance in airway epithelium through nuclear factor kB and c-Jun N-terminal kinase activation. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1075-1085.
22. Radauer C., Nandy A., Ferreira F. et al. Update of the WHO/ IUIS Allergen Nomenclature Database based on analysis of allergen sequences. Allergy 2014; 69: 413-419.
23. Ziska L.H., Caulfield F.A. Rising CO2 and pollen production of common ragweed (Ambrosia artemisiifolia), a known allergy inducing species: implications for public health. Aust J Plant Physiol 2000; 27: 893-898.
24. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). Clin Exp Allergy 1999; 29: 896-904.
25. Silverberg J.I., Joks R., Durkin H.G. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. Allergy 2014; 69: 95-103.
26. Simons E, To T., Moineddin R. et al. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 2: 201-207.
27. Simon D, Bieber T. Systemic therapy for atopic dermatitis. Allergy 2014; 69: 46-55.

------------------------------------------------------------

## ГЕМАТОЛОГИЯ

**УДК 615.276:616.1+612.115**

# *ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ГЕМАТОГЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЯХ*

Бергер И.В[1]., Махмудова А.Д.[1], Мадашева О.Г.[1], Ходжаева Н. Н.[2]
[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии,
[2]ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино»

*XULOSA*

***Ishning maqsadi** gematogen trombofiliyada gemostaz parametrlarini va ularning yallig’lanishga qarshi sitokinlar bilan patogenetik aloqasini o’rganish edi.*

***Materiallar va usullar:** muammoni hal qilish uchun 2021-2022 yillarga mo’ljallangan istiqbolli tadqiqot o’tkazildi. Asosiy guruhga surunkali leykemiya tashhisi bilan RSSPMK gematologiya ro’yxatida bo’lgan 47 nafar bemor kiritilgan. Tanlangan bemorlar 18 yoshdan 45 yoshgacha bo’lgan tromboz tarixi va hozirgi vaqtda tromboz bilan kasallangan 36 bemor. Taqqoslash guruhi 30 nafar amalda sog’lom odamlardan iborat edi.*

***Natijalar va xulosalar:** Hozirgi vaqtda tromboz bilan og’rigan bemorlarda IL-6 va IL-8 ijobiy omillar sintezining intensivligi boshqa sitokinlar sintezidan ustunlik qiladi, manfiy sitokinlar sintezida esa TNFa sezilarli darajada ustunlik qiladi, bu aniq aniqlaydi trombozning og’irligi. O’tkir tromboz bilan og’rigan bemorlarning qonida IL-1b, TNF-a ortishi va prokoagulyant mexanizmlarning faollashishi o’rtasidagi patogenetik bog’liqlik aniqlandi.*

***Kalit so’zlar:** surunkali leykemiya, sitokinlar, interleykinlar, gemostaz, tromboz.*

*SUMMARY*

***The aim of the work** was to study the parameters of hemostasis and their pathogenetic relationship with pro-inflammatory cytokines in hematogenous thrombophilia.*

***Materials and methods.** To solve the problem, a prospective study was conducted for the period 2021-2022. The main group included 47 patients registered with the RSSPMC of hematology with diagnoses of chronic leukemia included in the group. The selected patients were aged 18 to 45 years with a history of thrombosis and 36 patients with thrombosis at the moment. The comparison group consisted of 30 practically healthy people.*

***Results and conclusions:** At present, in patients with thrombosis, the intensity of the synthesis of positive factors IL-6 and IL-8 prevails over the synthesis of other cytokines, while in the synthesis of negative cytokines TNFα significantly prevails, which apparently determines the severity of thrombosis. The pathogenic relationship between increased IL-1β, TNF-α, and activation of procoagulant mechanisms in the blood of patients suffering from acute thrombosis was revealed.*

***Keywords:** chronic leukemia, cytokines, interleukins, hemostasis, thrombosis*

В настоящее время течение гематогенных тромбофилий, тяжесть и распространённость тромботических осложнений достаточно непредсказуемы. Тромбозы все чаще стали встречаться у лиц молодого возраста. Согласно современным данным, тромбофилия является третьей ведущей причиной сосудистой смерти [1, 5]. Показатели заболеваемости увеличиваются с 1 на 10 000 в год среди лиц моложе 40 лет, более трети случаев приходится на лиц старше 60 лет, почти 1% в год приходится на лица старше 80 лет [5, 7].

Поскольку этиология тромбоза является многофакторной, наличие тромбофилического дефекта является лишь одним из многих элементов, определяющих данный риск [3, 4]. В связи с этим, при изучении роли цитокиновой системы в формировании тромба и склонности к тромбообразованию, представляется актуальным исследование синтеза воспалительных цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы и влияющих на гемопоэз (являясь его позитивными и негативными регуляторами), в норме и при тромбофилиях.

**Целью работы** явилось изучение параметров гемостаза и их патогенетическая взаимосвязь с провоспалительными цитокинами при гематогенных тромбофилиях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи проведено проспективное исследование за период 2021-2022года. В основную группу вошли 47 пациентов состоящих на учете в РСНПМЦ гематологии с диагнозами входящих в группу хронических лейкозов. Отобранные пациенты были в возрасте от 18 до 45 лет с тромбозом в анамнезе и 36 пациентов с тромбозом в настоящий момент. Группу сравнения составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту. Критериями включения в основную группу исследования были результаты клинического, лабораторно-инструментального и ультразвукового обследования, характерные для тромбофилии. Критериями исключения из исследования были беременность, эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, легочная и сердечная недостаточности у пациентов.

Оценка показателей состояния коагуляционного гемостаза, фибринолиза, цитокинового статусов у пациентов основной группы была проведена в момент поступления их в отделение, до начала лечения на фоне выраженных клинических проявлений патологии.

Показатели коагуляционного гемостаза и фибринолиза исследованы посредством автоматического оптического коагулометра Sysmex 660A (Япония) с реактивами фирмы Siemens, а также общепринятыми мануальными методами с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия). Цитокиновый статус оценивали по содержанию IL-1β и TNF-α в сыворотке периферической крови пациентов методом использовался метод твердофазного “сэндвича” – вариант иммуноферментного анализа, с помощью тест систем «Вектор - Бест» Россия. Аппарат иммуноферментного анализа «MR-96A» производства Китай.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, в месте активно проходящей воспалительной реакции происходит активация системы гемостаза с тесно взаимосвязанными процессами: активацией XII фактора свертывания крови, калликреин-кининовой системы, всех функций тромбоцитов и образованием иммунных комплексов. Непосредственно в зоне очага повреждения развивается каскад реакций, приводящий к метаболическому ацидозу, все это параллельно сопровождается еще более усиленным по внутреннему механизму свертывания крови [2, 8, 9].

У больных с острым тромбозом полученные результаты исследования свидетельствовали о активации механизмов прокоагуляции, что в свою очередь сопровождалось фибриногенемией, и увеличением продуктов тромбораспада: растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), а также Д-димера (табл. 1).

Также, в период острых клинических проявлений тромбоза, нами не было обнаружено значимых изменений активности калликреин-зависимого фибринолиза (XIIa зависимый, хагеман-зависимый), однако активация внутреннего механизма формирования протромбиназы имела место (табл. 1). К тому же, на это указывает и укорочение активированного частичного тромбопластинового времени свертывания (АЧТВ) по сравнению с группой здоровых, увеличение Д- димера, нарастанием РФМК (табл. 1).

У пациентов с клиническими проявлениями острого тромбоза в настоящий момент, вместе с нарушением I фазы свертывания крови было омечено укорочение тромбинового времени, которое характеризует собой конечный этап процесса свертывания – под действием тромбина превращение фибриногена в фибрин (табл. 1).

*Таблица 1.*

**Показатели коагуляционного гемостаза и активность системы фибринолиза у пациентов с ХМПЗ и тромбозом в анамнезе**

| Показатели | Здоровые доноры (n=30) | Пациенты ХМПЗ в момент острого тромбоза (n=36) | P |
|---|---|---|---|
| АЧТВ,с | 33,3±4,1 | 25,6±3,2 | <0,001 |
| ПТИ, % | 88,4±5,3 | 131,2±12,5 | <0,001 |
| Фибриноген, г/л | 3,1±0,9 | 12,8±4,6 | <0,001 |
| Д-димер нг/мл | 0,02±0,01 | 2,5±0,8 | <0,001 |
| РФМК, г/л | 3,63±0,9 | 35,4±5,5 | <0,001 |
| Протеин С | 88.3±10,2 | 61,5±7,4 | <0,001 |
| Гомоцистеин | 5,5±1,1 | 15,9±1,6 | <0,001 |
| XII а фибринолиз, мин | 7,08±1,11 | 9,02±1,02 | <0,05 |

Приводить в таблице пациентов с тромбозом в анамнезе не понадобилось, так как все эти пациенты были компенсированы приемом лекарственных средств – антикоагулянтной терапией.

Из работ отечественных и зарубежных авторов известно, что провоспалительные цитокины обладают способностью изменять адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов, эритроцитов, инициировать экспрессию эндотелием факторов, участвующих в регуляции процесса свертывания крови и активности фибринолиза [3,6].

Так, важнейшим регулятором сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиза является IL-1β, который увеличивает содержание стимуляторов агрегации, прокоагулянтов, ингибиторов фибринолиза, в частности фактора Виллебранда и фактора активации тромбоцитов [7,8]. IL-1β и TNF-α активируют процесс свертывания крови, стимулируя экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах, препятствуя образованию тромбомодулина, уменьшая активирующие влияния на протеин С [10].

В связи с этим целесообразным было выяснить, не выполняют ли провоспалительные цитокины роль посредников, обеспечивающих реализацию прокоагулянтных эффектов при остром тромбозе. Для частичного решения этого вопроса исследовано содержание IL-1β, IL 4, IL 6, IL 10, TNF-α и, INFγ в периферической крови в период выраженных клинических проявлений.

Спонтанная продукция ИЛ-1β в периферической крови больных (табл. 3), с тромбозом в настоящий момент (группа 2) и тромбозом в анамнезе (группа 3) по сравнению с нормой (группа 1), была повышена в 2 и 3 группе пациентов (7,5±1,1пг/мл), но по среднестатистическим значениям - не достоверно (p>0,05), однако при сравнении с группой доноров (1,3±0,2) была выявлена существенная разница p <0,001.

Уровень спонтанной продукции ИЛ-6 был повышен в 26 раз у пациентов группы 2, и в 17 раз у пациентов с тромбозом в анамнезе по сравнению с нормой (63,2±5,4 пг/мл, 42,11±9,49 пг/мл и 2,4±0,2 пг/мл, соответственно). А спонтанная продукция ИЛ-10 в периферической крови в 5 раз превышала таковой показатель у доноров 15,1±2,8 пг/мл и в 2 раза у пациентов с тромбозом в анамнезе 7,3±1,1 пг/мл, в отличии от группы здоровых доноров 3,61±0,64 пг/мл, (соответственно, P1-2<0,001; P2-3 >0,05).

*Таблица 2*

**Способность мононуклеаров периферической крови к продукции основных регуляторов гемопоэза в норме и при гематогенной тромбофилии**

| Цитокины | Доноры (n=30) | 2. Тромбоз в настоящий момент (n=36) | 3. Тромбоз в анамнезе (n=47) | P 1-2 | P 2-3 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Спонт. (пг/мл) | Спонт. (пг/мл) | Спонт. (пг/мл) | | |
| ИНФγ | 3,33±0,19 | 16,2±1,1 | 12,45±1,18 | <0,001 | >0,05 |
| ФНОα | 0,02±0,003 | 13,2±3,2 | 11,02±4,6 | <0,001 | >0,05 |
| ИЛ-1β | 1,3±0,2 | 7,5±1,1 | 7,7±2,0 | <0,001 | >0,05 |
| ИЛ-6 | 2,4±0,2 | 63,2±5,4 | 42,11±9,49 | <0,001 | <0,001 |
| ИЛ-4 | 3,9±0,03 | 0,2±0,1 | 0,11±0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ИЛ-10 | 3,61±0,64 | 15,1±2,8 | 7,3±1,1 | <0,001 | <0,001 |

Таким образом, показатели спонтанной продукции ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-10, которые у пациентов с острым тромбозом и тромбозом в анамнезе (3 мес.) были повышенными более чем в 10 раз, по-видимому, говорят о том, что процесс тромбообразования напрямую зависит от уровня провосполительных цитокинов и их концентрации в периферической крови, и как следствие гиперкоагуляционного состояния.

В качестве негативных регуляторов гемопоэза были изучены ФНОα и ИНФγ. Спонтанный синтез ИНФγ периферической крови почти в 5 раз превышал таковой уровень у группы доноров (16,2±1,1 пг/мл, 12,45±1,18 и 3,33±0,19 пг/мл, соответственно). Другой же негативный гемопоэтический фактор (ФНОα), во время острого тромбоза, как было нами установлено, резко, в 660 раз превышал среднее значение у доноров, а у пациентов с тромбозом в анамнезе он превышал в 550 раз условно принятое нормативное значение (13,2±3,2 пг/мл, 11,02±4,6 и 0,02±0,003 пг/мл, соответственно) (табл. 2).

Таким образом, можно считать, что негативные регуляторы гемопоэза (ФНОα и ИНФγ), оказывают существенное влияние на спонтанную продукцию провосполительных цитокинов у пациентов с тромбозом в настоящий момент и тромбозом в анамнезе.

Спонтанная продукция ИЛ-4 в периферической крови была сопоставима с нормой (>0,05). ИЛ-4 является прямым антагонистом ФНОα, и между этими двумя цитокинами была выявлена выраженная обратная коррелятивная связь (r = - 0,63). Поэтому, в целом, учитывая характерную для тромбоза гиперпродукцию ФНОα, можно сказать, что клетки иммунной системы при данном заболевании синтезируют недостаточное количество антагониста негативных факторов ИЛ-4.

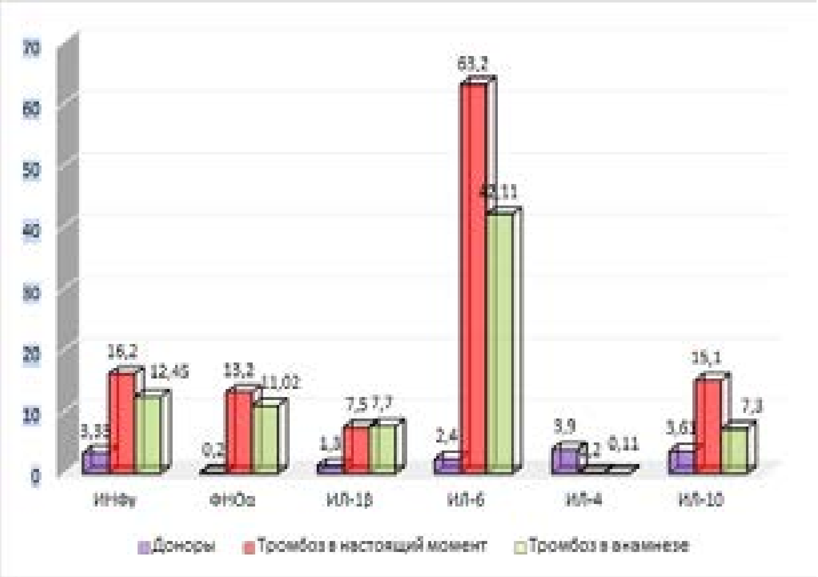
Сравнивая уровни спонтанной продукции цитокинов в группе доноров и в группе больных, можно прийти к выводу, что в норме интенсивность выработки позитивных факторов ИЛ-6, ФНОα и ИНФγ превалирует над синтезом других цитокинов в периферической крови (рис.).

На основании проведенных исследований, были сделаны следующие выводы:

1. При различных заболеваниях, сопровождающихся внутрисосудистым свертыванием крови на фоне лейкозов, наблюдаются изменения состава цитокинов. Уровень ФНО, ИНФ и ИЛ6 и продукция мононуклеарами периферической крови позитивных гемопоэтических факторов: ИЛ-1β, и ИЛ-8 при хронических миелопролиферативных заболеваниях являются повышенными в десятки раз и имеют патогенетическое значения в развитии гематогенных тромбофилий.

2. Развитие тромбоза при данных патологиях связана с тем, что мононуклеары периферической крови продуцируют сверхвысокое количество ингибирующего гемопоэз цитокина ФНОα и высокое количество ИНФγ.

3. Клетки иммунной системы при ХМПЗ синтезируют недостаточное количество цитокина ИЛ-4, являющегося антагонистом ингибирующего гемопоэз цитокина ФНОα.



Спонтанная продукция цитокинов мононуклеарами периферической крови у доноров.

4. У больных с тромбозом в настоящий момент интенсивность синтеза позитивных факторов ИЛ-6 и ИЛ-8 превалирует над синтезом других цитокинов, тогда как в синтезе негативных цитокинов значительно превалирует ФНОα, обуславливающий, по-видимому, тяжесть развития тромбоза.

5. Выявлена патогенетическая взаимосвязь между увеличенными IL-1β, TNF-α, и активацией прокоагулянтных механизмов в крови пациентов, страдающих острым тромбозом.

6. Определение содержания в сыворотке крови уровней IL-1β, TNF-α, у больных с острым тромбозом может быть использовано для прогнозирования развития и своевременной коррекции сдвигов коагуляционного потенциала крови, что расширит возможности успешного выбора адекватной лечебной тактики и своевременного предупреждения развития осложнений тромботического процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Блинова Е.А., Гребенникова И.В. Этиология и патогенез тромбофилии // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – №4-2. - С.143-144.
2. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н. и др. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2013. – Т.21, №17. – С.896.
3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шавелов А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. - 2016. - №3. - С.116-122.
4. Еделев Д. А., Витковский Ю. А., Кузник Б. И. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на свёртываемость крови и фибринолиз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – No 3. – С. 27–30.
5. Самойленко В.В. Тромбофилия: диагностика и лечение. Место и роль лабораторной диагностики // Тромбозы и тромбофилии в практике врача-флеболога. Науч.-практич. конф. – М., 2018. – С.24-26.
6. Филатова Е.А., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Федорова Н.А. Наследственная гематогенная тромбофилия, манифестирующая тромбоэмболией легочной артерии // Амурский мед. журнал. – 2018. - №1-2 (20-21). – С.25-29.
7. Arachchillage D.J., Mackillop L., Chandratheva A., Motawani J., MacCallum P., Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline // Br. J. Haematol. – 2022. – Vol.198, N3. – P.443-458.
8. Bierings R., van den Biggelaar M., Kragt A. et al. Efficiency of von Willebrand factor-mediated targeting of interleukin-8 into Weibel-Palade bodies // J. Thromb. Haemost. – 2017. – Vol. 5, No 12. – P. 2512–2519.
9. De Palma C., Meacci F., Perrotta C. et al. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor-a // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2016. – No 1. – P. 99–106.
10. Szotowski B., Antoniak S., Poller W. et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines // Cir. Res. – 2019. – No 12. – P. 1233–1239.

-----------------------------------------------------------

**УДК: 616.155-006.04-06:616.24-008.64-036.11]-085-059**

# *РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ*

Жуламанова Д.И., Махамадалиева Г.З., Абдусатторов Ж.Ф., Тоиров А.Б.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

*ХУЛОСА*

*Миелом касалликликли ўткир нафас етишмовчилиги билан асоратланган беморларда ноинвазив ўпка вентиляциясини қўллаш орқали даволаш натижаларини яхшилаш.*

***Материаллар ва тадкикот усуллари.*** *РИГИАТМ шифохонасининг реанимация бўлимида миелом касаллигига чалинган ва ўткир нафас етишмовчилиги билан асоратланган 35 нафар беморда илмий тадқиқот 02.01.2022 йилдан 10.01.2023й.гача олиб борилди Беморлар 40 ёшдан 65 ёшгача (ўртача ёш 32,8±2,8 ни ташкил килди) эди. Беморларни респиратор терапиянинг турига қараб уч гуруҳга бўлинди. 1- гуруҳ 15 беморни ташкил қилиб, уларга анъанавий давоси билан бирга Вентур ниқоби ёрдамида оксигенотерапия қўлланилди. Иккинчи гуруҳ беморлари 10 нафардан иборат бўлди, уларга аньанавий давоси билан бирга ноинвазив ўпка вентиляциясининг CPAP режими кўлланилди. Учинчи гуруҳни 10 бемор ташкил этди, ва иккинчи гуруҳ беморларидан фарқли равишда уларга ноинвазив ўпка вентиляциясининг DUAL-LEVEL, яъни одатда тан олинган режим BiPAP қўлланилди.*

*Изланишлар натижасида нафас хажми (НХ) CPAP режимида 319,59±7,74 мл, DUAL-LEVEL режимида эса 329,47±7,15 мл ни ташкил қилди. Учинчи куни CPAP режимида НХ 18,8% га ошди, DUAL-LEVEL режимида эса бу кўрсаткич 23,2% ни ташкил килди. Тадкикотнинг III босқичида ҳар иккала гуруҳда НХ ошди ва CPAP режимида 521,31±13,83 мл гача, DUAL-LEVEL режимида эса 583,77±15,37 мл гача ошди, яъни DUAL-LEVEL режимида НХ CPAP режимига нисбатан 10,6%га юқори бўлиши кузатилди.*

***Хулоса:*** *натижада ноинвазив ўпка вентиляциясининг ҳар иккала режими ижобий клиник натижалар беради, гемодинамик ва респиратор кўрсаткичлар яхшиланади, қоннинг газ таркиби меёърлашади. Бунда DUAL-LEVEL режими CPAP режимига қараганда анча самаралирокдир.*

***Калит сўзлар:*** *ўткир нафас етишмовчилиги, ноинвазив ўпка вентиляцияси, ташқи нафас.*

*SUMMARY*

*Improving the results of treatment of patients with acute respiratory failure by differentiated use of non-invasive ventilation methods*

***Material and research methods:*** *of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology from 02.01.2022 to 10.01.2023, 35 patients with MM complicated by ARF were under our supervision. The patients were aged from 40 to 65 years (average age 32.8±2.8 years). The patients were divided into three groups depending on the ventilation regime.. Group 1 consisted of 15 patients who underwent traditional methods of treating patients with multiple myeloma, oxygen therapy through Venturi masks. Group 2 included 10 patients who, along with traditional methods of treatment, underwent non-invasive ventilation in CPAP mode. 10 patients of the 3rd group, in contrast to the second, underwent the DUAL-LEVEL mode, i.e. generally recognized BIPAP regimen.*

*As a result of the studies, it was found that in the CPAP mode was 319.59 ± 7.74 ml, in the DUAL-LEVEL mode 329.47 ± 7.15 ml. On the 3rd day, it increased by 18.8% in CPAP mode and by 23.2% in DUAL-LEVEL mode. At stage III of the study, both groups showed an increase in respiratory volume up to 521.31 ± 13.83 ml in CPAP and up to 583.77 ± 15.37 ml in DUAL-LEVEL mode, i.e. in the DUAL-LEVEL mode, the DO was 10.6% higher than in the CPAP mode.*

***Conclusions:*** *Consequently, both NLV regimens give positive clinical results; improve indicators of central hemodynamics, blood gas composition and external respiration. In this case, the DUAL-LEVEL mode is more effective than CPAP.*

***Keywords:*** *multiple myeloma, acute respiratory failure, non-invasive ventilation, external respiration.*

Множественная миелома характеризуется тяжелым течением и высоким уровнем смертности [1 ,3, 5, 7]. Наиболее частым осложнением является вирусная застойная пневмония, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности (ОДН), при которых в большинстве случаев состояние требуется назначение оксигенотерапии и респираторной поддержки [4, 6, 9, 14].

Изучение в последние десятилетия общепринятых методов искусственного дыхания выявило неблагоприятные воздействия их на некоторые жизненно важные функции организма, в частности на центральную гемодинамику, легочное и периферическое кровообращение.

Важнейшей задачей в лечении ОДН является обеспечение адекватной оксигенации тканей для предупреждения их дисфункции и развития полиорганной недостаточности. Для этого крайне важно поддерживать парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO2) в пределах нормальных величин (95 - 98%). В этой связи представляется значимым использование неинвазивной вентиляции легких (НВЛ), которая позволяет проводить респираторную поддержку без интубации трахеи [6, 8,11,12,13]. НВЛ позволяет безопасно и эффективно достичь разгрузки дыхательной мускулатуры, улучшенить газообмен и уменьшить диспноэ. Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется с помощью носовых или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Масочная вентиляция позволяет снизить до минимума число инфекционных и «механических» осложнений РП и в то же время эффективно улучшить газообмен и уменьшить нагрузку на аппарат дыхания [2,4, 6, 10].

НВЛ не требует больших затрат, хорошо переносится больными и является более комфортной процедурой, чем обычная вентиляция. Однако попытки определить роль и место НВЛ у пациентов с ОДН весьма немногочисленны. Полученные результаты весьма противоречивы, более того, в литературе имеются различные суждения о влиянии НВЛ на гемодинамики, показатели газового состава крови и внешнего дыхания у больных с ОРДС в зависимости от клинического течения заболевания.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лечения больных с множественной миеломой, осложненной острой дыхательной недостаточностью путём дифференцированного применения неинвазивных методов вентиляции.

**Материал и методы исследования:** в отделение реанимации Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Гематологии с 02.01.2022 по10.01.2023г. под нашим наблюдением находились 35 пациентов с ММ, осложненной ОДН. Больные были в возрасте от 40 до 65 года (средний возраст 32,8±2,8 года).

Больные были разделены на три группы в зависимости от режима вентиляции легких. 1-ю группу составили 15 пациентов, которым проводились традиционные методы лечения больных с ДН 1 степени оксигенотерапия через маски Вентуру. Во 2-ю группу вошли 20 больных, которым вместе с традиционными методами лечения проводилась неинвазивная вентиляция легких в режиме СРАР. Больным 3-й группы в отличие от второй, проводился режим DUAL-LEVEL, т.е. общее признанный режим BIPAP.

Диагноз ММ у всех пациентов был поставлен на основании результатов общеклинических и лабораторно-инструментальных методов исследования. У всех больных при поступлении изучались уровень D-димера, СРБ, АЛТ, АСТ, коагулограммы, показатели ЦГД, сатурация крови и внешнее дыхание.

Клиническими проявлениями ОДН были: одышка, разлитой диффузный цианоз и акроцианоз, артериальная гипоксемия, тахикардия, повышение температуры.

Лечение включало антибиотики, антикоагулянты, антиагреганты, ингибиторы протоновой помпы, симптоматическую терапию. Кислородотерапию осуществляли с использованием масок Вентуры под контролем $SatO_2$ ($SatO_2 > 90\%$) и газового состава артериальной крови.

Функция внешнего дыхания определялась аппаратом для проведения респираторной поддержки Авента-М «Уральский приборостроительный завод», Россия, предназначенный для проведения как инвазивной, так и неинвазивной вентиляции легких (рис. 1).

*Рис. 1.* Внешний вид аппарата искусственной вентиляции Авента-М и лицевой маски для НВЛ.

Определялись объем дыхания (VT), частота (f), минутная вентиляция (MV), среднее давление дыхательных путей (Р сред), положительное давление дыхательных путей (PEEP), растяжимость (C), сопротивление в дыхательных путях (R), фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO2). Параметры внешнего дыхания фиксировались в начале проведения НВЛ и на этапах исследования.

Методика НВЛ: Неинвазивная вентиляция легких осуществлялась с помощью лицевой маски тем же аппаратом Авента-М в режиме CPAP и DUAL-LEVEL, т.е. общепризнанный режим BIPAP. (рис. 2).

Параметры положительного давления в дыхательных путях задавались с учетом общепринятых норм: в режиме CPAP постоянное положительное давление в дыхательных путях составляло от 7 до 25 см вод.ст. в режиме DUAL-LEVEL поддержка вдоха давлением 25 см вод. ст., и положительное давление конце выдоха (ПДКВ) 5-10 см H2O. FiO2 во вдыхаемой смеси подбирали таким образом, чтобы обеспечить достаточную оксигенацию артериальной крови выше 94-95%. В среднем FiO2 составляла 70%.

*Рис. 2.* Общий вид больной при проведении неинвазивной вентиляции легких.

Инспираторные и экспираторные триггеры подбирались индивидуально с целью обеспечения максимального дыхательного комфорта пациента.

С момента поступления и во время лечения осуществляли непрерывный неинвазивный мониторинг систолического артериального давления (АДсис), среднего артериального давления (АДср), диастолического артериального давления (АДдиас), ЧСС, ЧДД, SatO2 и проводили непрерывный мониторинг ЭКГ при помощи кардиомонитора.

Показатели внешнего дыхания изучались на этапах: I – исход; II – на 3-е сутки; III – на 6-е сутки исследования.

Результаты проведенных исследований обрабатывали статистически на компьютере с помощью программ Excel 70. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), ошибку среднего (m). Кроме того, для показателей с неправильным распределением вычисляли медиану. В таблицах и графиках результаты представлены в виде M±m. Для сравнения средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки корреляции применяли непараметрические методы, в частности корреляционный анализ Спирмена. Сравнительный анализ непараметрических признаков производился по таблицам сопряженности признаков, с использованием критерия $\chi 2$. С целью выявления факторов, имеющих независимое значение, использован многофакторный логистический регрессионный анализ. За уровень достоверности статистических показателей принято p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

О состоянии внешнего дыхания у больных с ОДН судили по таким показателям как дыхательный объем, частота дыхательных движений, общий дыхательный объем, минутная вентиляция легких, растяжимость легких или комплайнс (compl.мл/см вод.ст.).

У больных 1-й группы до лечения ДО был равен 3,99±0,03 мл/кг, ЧДД как первый признак дыхательной недостаточности достигала 31,03±0,42 в мин, ДО составил 323,21±8,59 мл, МВ была на уровне 10006,31±288,16 мл, комплайнс-compl. 22,68±0,63 мл/см вод.ст. (табл.1).

У больных этой группы были все клинические признаки ОДН: одышка, диффузный цианоз. Больным были начаты стандартное лечебные мероприятия: медикаментозное лечение и оксигенотерапия.

На II этапе показатели внешнего дыхания изучены повторно. ДО повысился до 4,45±0,07 мл (p <0,001), ЧДД снизилась до 25,15±0,48 в мин, т.е. на 19,%, ДО поднялся до 397,26±23,01 мл (p <0,05), отмечалось недостоверное снижение МВ до 9907,54±545,92 мл, (P>0,05), compl. увеличился до 29,66±1,69 мл/см вод. ст., достоверно (p <0,05) по сравнению с исходным показателем.

Больным продолжалась интенсивная терапия и на 6-е сутки повторяли все выше проведенные исследования по определению показателей внешнего дыхания (табл. 1). ДО повысился до 5,37±0,06 мл/кг (P <0,001), ЧДД снизилась до 22,68±0,42 в мин., достоверно по сравнению с исходной величиной и вторым этапом. ДО значительно увеличился до 481,08±27,48 мл, достоверно по сравнению с исходным состоянием и предыдущим этапом. Минутная вентиляция легких увеличилась до 10916,69±671,45 мл, т.е. на 8,3%. Комплайнс увеличился до 37,31±2,10 мл/см вод.ст., достоверно по сравнению с I и II этапом.

Изучение насышению кислорода в крови, т.е. сатурация (SatO2) показала, что у пациентов 1-й группы в исходном состоянии оксигенация находилась на низком уровне. Отмечался субкомпенсаторный респираторный ацидоз. Одним из важнейших показателей состояния дыхательной функции является SatO2 этот показатель через 3-е суток после начала традиционной терапии у пациентов 1-й группы достоверно увеличился на 3% от исходного.

Таким образом, у больных с ОДН, которые принимали традиционную терапию, отмечается повышение ДО, compl., наиболее выражено на 6-е сутки от начала терапии.

*Таблица 1*

**Показатели функции внешнего дыхания у больных контрольной группы**

| Показатель | Этап исследования | | |
|---|---|---|---|
| | **исходное** | 3-е сутки | 6-е сутки |
| д/о, мл/кг | 3,99±0,03 | 4,45±0,07*** | 5,37±0,06*** |
| ЧДД, в/мин | 31,03±0,42 | 25,15±0,48*** | 22,68±0,42*** |
| ДО, мл | 323,21±8,59 | 397,26±23,01* | 481,08±27,48** |
| МВ, мл | 10006,31±288,16 | 9907,54±545,92 | 10916,69±671,45 |
| compl.,мл/см вод.ст | 22,68±0,63 | 29,66±1,69* | 37,31±2,10*** |

Примечание *Р <0,05: ** р <0,01. *** р <0,001. по сравнению с исходным состоянием.

Из таблицы 2 видно, что до лечения у пациентов этой группы ДО составил 3,95±0,03 мл/кг, на 3-е сутки после начала терапии в режиме СРАР этот показатель достоверно увеличился до 4,88±0,08 мл (р <0,001.), а на 6-е сутки 6,43±0,07мл/кг, т.е. на 38,5% по сравнению с исходным состоянием и на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом. ЧДД на 3-сутки была равна 24,29±0,57 в мин (до лечения 31,79±0,47 в мин) (р <0,001), а на 6-е сутки была в пределах нормальных величин.

Через трое суток отмечалось также повышение ДО от 319,59±7,74 до 393,86±9,52 мл. (р<0,001), а на 6-е сутки до 521,31±13,83 мл (р <0,001) по сравнению с исходным состоянием (р <0,001) по сравнению со II этапом.

Со стороны МВ достоверных изменений не наблюдалось, что, вероятно, связано со снижением ЧДД несмотря на повышение ДО. Комплайнс в исходном состояние составил 22,25±0,58 мл/см вод.ст., через на 3-е сутки 31,44±0,85 (р<0,001), на 6-е сутки 44,90±1,27, достоверно по отношению к I и II этапам.

У пациентов 2-й группы до лечения оксигенация находилась на низком уровне: Sat O2 - 84,6±0,54% на фоне гипоксии. На II этапе исследования, после начала лечения, показало, что SatO2 увеличилось на 6,2%. На 6-е сутки исследования отмечалось увеличение SatO2 - на 10,4% (в контроле на 7%).

*Таблица 2*

**Показатели функции внешнего дыхания у больных, получавших НВЛ в режиме СРАР**

| Показатель | Этап | | |
|---|---|---|---|
| | Исходное | 3-е сутки | 6-е сутки |
| д/о, мл/кг | 3,95±0,03 | 4,88±0,08*** | 6,43±0,07*** |
| ЧДД, в/мин | 31,79±0,47 | 24,29±0,57*** | 20,69±0,31*** |
| ДО, мл | 319,59±7,74 | 393,86±9,52*** | 521,31±13,83****^ |
| МВ, мл | 10140,3±278,6584 | 9552,7±312,2 | 10838,5±377,3 |
| compl.,мл/см. вод.ст. | 22,25±0,58 | 31,44±0,85*** | 44,90±1,27*** |

Примечание *Р <0,05: * * - р <0,01. *** р <0,001. по сравнению с исходным состоянием.

При сравнении показателей больных 1-й и 2-й групп (табл.3) было установлено, что в группе СРАР – д /о был 16,4%, ЧДД был 8,7% выше, чем у больных, получавших традиционную терапию. Со стороны МВ достоверных изменений не отмечалось.

ДО по сравнению с контролем увеличился на 7,71% ((рис. 3.9), compl. на 16,9%

Таким образом, у больных с ОДН, которые принимали СРАР - терапию отмечается боле значительное повышение дыхательного объема, общего дыхательного объема, растяжимости легких, что свидетельствует об эффективности данного режима НВЛ.

У больных 3-й группы до лечения оксигенация находилась на низком уровне - SatO2 - 83,4±0,50%, что свидетельствует о выраженной дыхательной недостаточности. На 3-е сутки после начала НВЛ в режиме DUAL-LEVEL наблюдалось увеличение , SatO2 на 9,2 %.

На III этапе SatO2 возросла на 13%, достоверно по сравнению с исходным состоянием и 2-м этапом исследования.

Из таблицы 4 видно, что у больных с ОДН получавших на фоне традиционной терапии НВЛ в режиме DUAL-LEVEL, в исходном состоянии ДО составил 4,0±0,03 мл/кг; на 3- е сутки после начала терапии ДО увеличился до 5,2±0,04 мл, (р <0,001), а на 6-е сутки 7,07±0,09 мл/кг, т.е. на 43,4% от исходных данных. ЧДД в исходном состоянии составила 32,00±0,31в мин, что подтверждает наличие дыхательной недостаточности, на 3- е сутки снизилась до 22,24±0,31в мин (р <0,001), на 6-е сутки была в пределах нормальных величин -19,62±0,22в мин.

*Таблица 3*

**Показатели функции внешнего дыхания у больных получавших традиционную терапию (числитель) и НВЛ в режиме CPAP (знаменатель)**

| **Параметры** | группы | **Исходное** | 3-е сутки | 6-е сутки |
|---|---|---|---|---|
| д/о, мл/кг | 1-гр. | 3,99±0,03 | 4,45±0,07*** | 5,37±0,06*** |
| | 2-гр. | 3,95±0,03 | 4,88±0,08*** | 6,43±0,07***^ |
| ЧДД, в/мин | 1-гр. | 31,03±0,42 | 25,15±0,48*** | 22,68±0,42*** |
| | 2-гр. | 31,79±0,47 | 24,29±0,57*** | 20,69±0,31***^ |
| ДО, мл | 1-гр. | 323,21±8,59 | 397,26±23,01* | 481,08±27,48** |
| | 2-гр. | 319,59±7,74 | 393,86±9,52*** | 521,31±13,83*** |
| МВ, мл | 1-гр. | 10006,31±288,16 | 9907,54±545,92 | 10916,69±671,45 |
| | 2-гр. | 10140,3±278,6 | 9552,7±312,2 | 10838,5±377,3 |
| compl.,мл/см вод.ст. | 1-гр. | 22,68±0,63 | 29,66±1,69* | 37,31±2,10*** |
| | 2-гр. | 22,25±0,58 | 31,44±0,85*** | 44,90±1,27***^ |

Примечание *P<0,05: ** p <0,01. ***p<0,001. по сравнению с исходным состоянием.

*Таблица 4*

**Показатели функции внешнего дыхания у больных, получавших традиционную терапию и НВЛ в режиме DUAL-LEVEL**

| Показатель | Этап исслдования | | |
|---|---|---|---|
| | исходно | 3-е сутки | 6-е сутки |
| д/о, мл/кг | 4,0±0,03 | 5,2±0,04*** | 7,07±0,09*** |
| ЧДД, в/мин | 32,00±0,31 | 22,24±0,31*** | 19,62±0,22*** |
| ДО, мл | 329,47±7,15 | 429,38±10,43*** | 583,77±15,37*** |
| МВ, мл | 10545,1±245,67 | 9586,1±298,68* | 11469,04±343,5** |
| compl.,мл/см вод.ст. | 23,01±0,54 | 35,07±0,86*** | 52,24±1,34*** |

Примечание *p<0,05:**p <0,01. *** p <0,001. по сравнению с исходным состоянием.

Через трое суток после начала терапии ДО повышался до 429,38±10,43 мл (p <0,001), т.е., на 23,2% на 6-е сутки до 583,77±15,37 мл, или на 43,5% от исходного и на 26,4% от II этапа. Со стороны минутной вентиляции легких на II достоверных изменений не наблюдалось, только на III этапе отмечалось достоверное повышение МВ (p <0,01).

Комплайнс исходно составил 23,01±0,54мл/см. вод.ст., через трое суток 35,07±0,86 (p <0,001), на III этапе 52,24±1,34 (p <0,001, по сравнению с исходным состоянием; p<0,001– по сравнению со II этапом).

Таким образом, у больных, получавших НВЛ в режиме DUAL-LEVEL ДО был на 24% выше, а частота дыхания 13,4% ниже, чем у пациентов, получавших традиционную терапию. Со стороны минутной вентиляции легких достоверных изменений не зарегистрировано.

Что касается ДО, то на 6- сутки после начала терапии он увеличился до 583,77±15,37 мл (p <0,001), т.е. на 43,5%. по сравнению с исходным состоянием и на 26,4% по сравнению со II этапом. ДО на II этапе увеличился на 17,3%, на III этапе – на 14,1%.

В группах, которым проводилась респираторная поддержка НВЛ оказалась успешной у 86,6% пациентов. У этих больных при использовании НВЛ наблюдалось разрешение явлений ДН, и они были в последствии переведены на самостоятельное дыхание.

Неэффективность НВЛ отмечалась у 20 больных. Признаками неэффективности НВЛ явились: снижение $PaO_2$ ниже 60 мм.рт.ст., сатурации крови до 70%, повышение $PaCO_2$ более 50 мм.рт.ст. и нестабильность гемодинамики, в связи с этим НВЛ была прекращена и больных перевели на ИВЛ в режиме IPPV.

В группе контроля в 16 случаях на фоне традиционной терапии уменьшение ДН не наблюдалось. Эти пациенты по абсолютным показаниям были в дальнейшим переведены на ИВЛ и вентилированы в режиме IPPV. В этой же группе, среди пациентов, находившихся на ИВЛ только одна больная была экстубирована в связи с улучшением параметров газового состава крови и показателей центральной гемодинамики. Длительность ИВЛ у выжившей больной составила 1 сутки.

С целью оценки эффективности режимов НВЛ мы провели сравнительный анализ показателей внешнего дыхания. Из таблицы 4 видно, что ДО у обследованных больных до лечения был ниже нормальных величин - соответственно 3,95±0,03 и 4,0±0,03мл/кг. Через трое суток отмечалось достоверное повышение ДО при обоих режимах (p <0,05), а также зарегистрированы значимые различия между группами (p <0,05). На 6-сутки отмечалось достоверное повышение ДО на 38,5% в режиме CPAP и на 43,4% в режиме DUAL-LEVEL (табл. 5).

*Таблица 5*

**Показатели функции внешнего дыхания у больных с ОДН, получивших НВЛ в режимах CPAP (числитель) и DUAL-LEVEL, (знаменатель)**

| Показатель | группы | Исходно | 3-е сутки | 6-е сутки |
|---|---|---|---|---|
| д/о, мл/кг | 2-гр. | 3,95±0,03 | 4,88±0,08*** | 6,43±0,07*** |
| | 3-гр | 4,0±0,03 | 5,2±0,04***^ | 7,07±0,09***^ |
| ЧДД, в/мин | 2-гр. | 31,79±0,47 | 24,29±0,57*** | 20,69±0,31*** |
| | 3-гр | 32,00±0,31 | 22,24±0,31***^ | 19,62±0,22***^ |
| ДО, мл | 2-гр. | 319,59±7,74 | 393,86±9,52*** | 521,31±13,83**** |
| | 3-гр | 329,47±7,15 | 429,38±10,43***^ | 583,77±15,37***^ |
| МВ, мл | 2-гр. | 10140,3±278,6 | 9552,7±312,2 | 10838,5±377,3 |
| | 3-гр | 10545,1±245,67 | 9586,1±298,68 | 11469,04±343,5** |
| **compl., мл/см. вод. ст.** | 2-гр. | 22,25±0,58 | 31,44±0,85*** | 44,90±1,27*** |
| | 3-гр | 23,01±0,54 | 35,07±0,86***^ | 52,24±1,34***^ |

Примечание *P<0,05: **p<0,01.*** p<0,001. ^ по сравнению с исходным состоянием.

ЧДД у больных с ОДН была выше нормальных значений – соответственно 31,79±0,47 в режиме CPAP и 32,00±0,31 в режиме DUAL-LEVEL. Через трое суток отмечалось снижение ЧДД в обеих группах в пределах 22 -24 в мин (p <0,05). Уже на 3-е сутки ЧДД достигла нормальных величин: до 20,69±0,31 в минуту в режиме CPAP и 19,62±0,22 в режиме DUAL-LEVEL. Отмечалось достоверное снижение в обеих группах, значение этого показателя по сравнению между группами была достоверная (p <0,05).

В результате исследований установлено, что ДО в режиме CPAP составил 319,59±7,74 мл, в режиме DUAL-LEVEL 329,47±7,15 мл. На 3-е сутки ДО повысился на 18,8% в режиме CPAP и на 23,2% - в режиме DUAL-LEVEL. На III этапе исследования в обеих группах отмечалось повышение дыхательного объема до 521,31±13,83 мл в CPAP и до 583,77±15,37 мл в режиме DUAL-LEVEL, т.е. в режиме DUAL-LEVEL ДО был на 10,6% выше, чем в режиме CPAP (рис.4.4).

Минутная вентиляция легких МВ в обоих режимах не привела к достоверным изменениям на всех этапах исследования (P>0,05).

Как известно, величина комплайнса зависит от воздухонаполненности легких. В наших исследованиях комплайнс в исходном в режиме CPAP составил 22,25±0,58 мл/см вод.ст., в режиме DUAL-LEVEL 2323,01±0,54 мл/см вод.ст. На 3-е сутки от начала лечения отмечалось достоверное повышение этого показателя в обеих группах (p <0,05), между группами было достоверных различий. При лечении обоими режимами на III этапе регистрировалось достоверное повышение комплайнса до 44,90±1,27 мл/см вод.ст. в CPAP (p <0,001) и 52,24±1,34 мл/см вод.ст. (p <0,001) в режиме DUAL-LEVEL.

В исходном состоянии у больных с ОДН показатели внешнего дыхания были ниже нормы (кроме ЧДД), в ходе лечения режимами CPAP и DUAL-LEVEL отмечалось достоверное повышение ДО, комплайнса и ЧДД. Со стороны МВ достоверных изменений не было.

ВЫВОДЫ: Таким образом, проведенный сравнительный анализ нарушений газового состава у больных с ММ осложненная ОДН, получавших НВЛ в режимах CPAP и DUAL-LEVEL, показал, что в исходном состоянии у больных имеются нарушения газового состава крови, снижение сатурации. После лечения традиционной терапией в сочетании НВЛ в режимах CPAP и DUAL-LEVEL у больных происходило улучшение оксигенации крови, но при сравнении обеих режимов установлено, что DUAL-LEVEL несколько эффективнее, чем CPAP.

Показатели внешнего дыхания с ОДН в исходном состоянии были ниже нормальных величин (кроме ЧДД). В ходе лечения в режимах CPAP и DUAL-LEVEL отмечалось достоверное повышение д/о, ДО, комплайнс. Со стороны МВ достоверных изменений не было.

Следовательно, оба режима НВЛ дают положительные клинические результаты, улучшаются показатели центральной гемодинамики, газового состава крови и внешнего дыхания. При этом режим DUAL-LEVEL более эффективен, чем CPAP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома // Вестник гематологии. 2014. Vol. 10, № 3. P. 6–39.
2. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. //Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). / ed. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. P. 250.
3. Любимова Н.В. et al. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в диагностике и прогнозе множественной миеломы. // Альманах клинической медицины. 2017. Vol. 45, № 2. P. 102–108.
4. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.

5. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2019.
6. Avdeev S.N. [Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice. Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure]. Pul' - monologiya. 2018; 28 (1): 32–35. DOI: 10.18093/0869-0189- 2018-28-1-32-35 (in Russian).
7. Palumbo A. et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from 65 international myeloma working group // J. Clin. Oncol. American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 26. P. 2863–2869.
8. Kyle R.A., Rajkumar S. V. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. // Leukemia. 2009. Vol. 23, № 1. P. 3–9.
9. Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2017. Vol. 28, № suppl_4. P. iv52–iv61.
10. Rochwerg B., Brochard L., Elliott M.W. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur. Respir. J. 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.
11. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
12. Coppola A. et al. Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. // Semin. Thromb. Hemost. 2011. Vol. 37, № 8. P. 929–945.
13. Tripathy S. The role of serum protein electrophoresis in the detection of multiple myeloma: An experience of a corporate hospital // J. Clin. Diagnostic Res. 2012. Vol. 6, № 9. P. 1458– 1461.
14. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. Springer India, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.

**УДК:616.151.514-616-097**

# *ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМЫ ГЕМОФИЛИИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН*

Жураева Н.Т., Махмудова А.Д., Мадашова А.Г., Исмоилова З.А.,
Иргашова Д.Н.,Маматкулова Д.Ф.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии,
Центр детской гематологии онкологии и клинической иммунологии

*ХУЛОСА*

*Ушбу ишнинг илмий аҳамияти гемофилиянинг ингибиторли шакли бўлган беморларда қон ивиш омилларининг плазма ва рекомбинант препаратлари билан ўринбосар терапияси пайтида VIII/ IX омил даражасини ўрганишдан иборат. Ўрганиш жараёнида ЎзР ССВ РИГИАТМга гемофилия А ва В нинг оғир шакли билан ётқизилган 107 нафар беморнинг клиник ва лаборатория маълумотлари ўрганилди. Барча беморларда клиник, биокимёвий ва коагулологик текширувлар ўтказилди. Ингибитор мавжудлигини ўз вақтида ташҳислаш беморни даволашни тузатишга имкон беради. Ингибиторнинг фенотипини назорат қилиш артропатия ривожланишинг олдини олишга ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.*

***Калит сўзлар:*** *гемостаз, гемофилия, ингибитор, иммунологик толерантлик индукцияси, VIII/IX омил.*

*SUMMARY*

*The aim of this work is to study the level of factor VIII/IX in patients with an inhibitory form of hemophilia during replacement therapy with plasma and recombinant preparations of blood coagulation factors. In the course of the study, clinical and laboratory data of 107 patients who were hospitalized in the RSSPMCH of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan with a diagnosis of Hemophilia A and B, a severe form of the course, were used. All patients were examined by clinical, biochemical and coagulological research methods. Timely diagnosis of the presence of an inhibitor makes it possible to correct the patient's treatment, which contributes to the control of the disease phenotype, the prevention of the development of arthropathies and the improvement of the patient's quality of life.*

***Keywords:*** *hemostasis, hemophilia, inhibitor, immunological tolerance induction, factor VIII/IX.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ингибиторы к VIII или IX факторам – одно из самых тяжелых осложнений заместительной терапии гемофилии А или В. Выработка блокирующих антител к препаратам факторов VIII и IX– одна из наиболее серьезных проблем в терапии гемофилии. Развитие ингибитора приводит к недостаточной эффективности заместительной терапии, резко ухудшает качество жизни и значительно повышает стоимость лечения пациентов с гемофилией [1]. Появление ингибитора в основном проявляется отсутствием клинического ответа на стандартную терапию концентратами факторов свертывания или появлением кровотечений на профилактической терапии. Частота развития ингибитора колеблется в широких пределах и, в среднем, составляет 10 – 15%. Наиболее велик шанс развития ингибитора в течение первых 20 дней после введения препаратов факторов свёртывания крови VIII и IX. В дальнейшем, риск значительно снижается, но остаётся на протяжении всей жизни больного. При этом появление антител к фактору VIII отмечается значительно чаще (у 15–35 % больных), чем к фактору IX (около 3-5 %). В большинстве случаев они обнаруживаются в возрасте 3–6 лет. В мире из 250 тыс. больных гемофилией ингибиторной формой страдают около 9 тыс. [1 ,2, 3].

Наиболее часто ингибиторы появляются у пациентов с тяжелой формой гемофилии (у 20-30% пациентов с тяжелой гемофилией А и у 3-5% пациентов с тяжелой формой гемофилии В). Наиболее часто ингибитор развивается в первые 50 дней после введения (ДВ) фактора и после интенсивной терапии при хирургическом вмешательстве.

При тяжелой гемофилии появление ингибитора не влияет на количество и локализацию кровотечений. Но, поскольку при появлении ингибиторов заместительная терапия факторами становится неэффективной, риск тяжелых осложнений и даже смерти от кровотечения у этих больных выше.

При умеренной или легкой форме гемофилии ингибитор может нейтрализовать эндогенный FVIII, тем самым преобразуя фенотип пациента в тяжелую форму.

## ПАТОГЕНЕЗ

Длительное время считалось, что задачей иммунной системы является распознавание белковых молекул как «своих» или «чужих». Поскольку ингибитор развивается только у 30% пациентов, а у остальных – не развивается, очевидно, что у них экзогенный фактор VIII не распознается как «чужой» белок. В и Т- клеточные клоны, которые взаимодействуют с белками организма, элиминируются в тимусе во время формирования иммунной системы. У пациентов с тяжелой гемофилией этот механизм не работает, так как FVIII в организме не вырабатывается. FVIII-специфичные Т и В - клеточные клоны сохраняются и могут вызвать иммунный ответ против экзогенного FVIII. [4, 5]

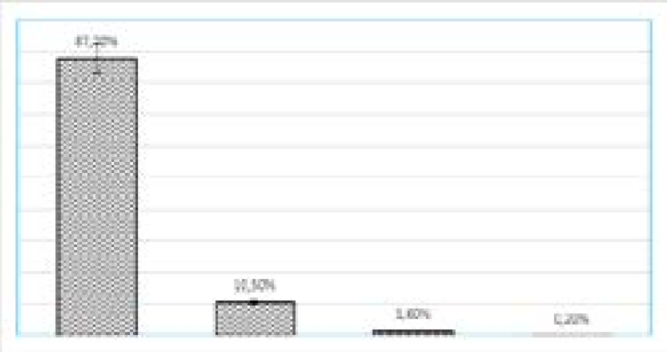
Классификация ингибиторов: (Verbruggen B, et al. Thromb Haemost 1995; 73: 247–51)

1. Титр ингибитора <5 БЕ - ингибитор в низком титре (низко реагирующий).
2. Титр ингибитора ≥5 БЕ - ингибитор в высоком титре (высоко реагирующий).

Ингибиторы в низком титре могут быть транзиторными и исчезать в течение 6 месяцев. Ингибиторы в высоком титре обычно носят постоянный характер. При длительном отсутствии заместительной терапии их титр может снизиться, но при возобновлении терапии может развиться анамнестическая реакция через 3-5 дней.

При очень низком титре (<0,6 БЕ) ингибитор может не выявляться при исследовании методом Бетезда, но может обуславливать укорочение периода полувыведения и восстановления фактора. До 50% пациентов с ингибиторной ГВ могут иметь тяжелые аллергические реакции, в том числе анафилаксию, при применении FIX. Такие реакции часто бывают первым симптомом развития ингибитора.

Частота встречаемости наследственных (гемофилия А, В, и ингибиторная форма гемофилии А и В) коагулопатий в Республике Узбекистан (%): F VIII-1580(87,7%), F IX-189 (10,5%), ингибиторная форма ГА (28-1,6%) и ГВ (0,2%). Количество зарегистрированных случаев гемофилии А в Республике Узбекистан значительно превышает количество случаев гемофилии В, 87,7% и 10,5 % соответственно (соотношение 5, 2:1), 1,8% от общей гемофилии составляла ингибиторная форма гемофилии (рис).



Частота встречаемости Гемофилии А/В и ингибиторной формы Гемофилии А/В.

Гемофилия А диагностировалась в более раннем возрасте (средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 1,8 года), чем гемофилия В (средний возраст при инициальной диагностике составил 2,6 года), что обусловлено более мягким течением гемофилии В. Гемофилия тяжелой степени (уровень фактора менее 1 %) диагностирована у 29 % обследуемых, средняя степень тяжести заболевания (уровень фактора 1–5 %) - у 42 %, легкая степень гемофилии (уровень фактора более 5 %) -у 29 %. Из 1580 мужчин, больных гемофилией А, у большинства наблюдалась среднетяжелая степень заболевания (42 %), у 30 % - легкая, у 28 % - тяжелая. Из 189 пациентов с гемофилией В, у 39 % диагностирована среднетяжелая степень, у 38 % тяжелая, у 23 % – легкая степень тяжести заболевания.

**Целью** данной работы является изучение уровня фактора VIII/ IX у больных ингибиторной формой гемофилии при заместительной терапии плазменными и рекомбинантными препаратами факторов свертывания крови.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Своевременная диагностика наличия ингибитора позволяет провести коррекцию лечения пациента, что будет способствовать контролю фенотипа заболевания, предотвращению развития артропатий и улучшению качества жизни пациентов, вследствие чего снизится риск развития осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были использованы клинические и лабораторные данные 107 пациентов, которые госпитализировались в РСНПМЦГ МЗ РУз с диагнозом «гемофилия А и В», тяжелая форма течения. Пациенты госпитализировались по поводу гемартрозов коленных суставов. Все пациенты мужского пола, возраст на момент проведения исследования составил от 1 до 50 лет (средний 31,4 года). У 94 пациентов, была гемофилия А (39 детей в возрасте от 1 до 18 лет, 55 взрослых в возрасте от 22 до 50 лет), у 13 - гемофилия В (4 детей в возрасте от 9 до 18 лет, 9 взрослых в возрасте от 23 до 48 лет).

У всех больных были обследованы клинические, биохимические и коагулологические методы исследования.

В коагулологической лаборатории для определения уровня титра ингибитора VIII и IX фактора свертывания крови использован программируемый коагулометр типа Sysmex-CA 660, представляющий собой анализатор показателей гемостаза, предназначенный для исследований плазменной подсистемы гемостаза клоттинговыми методами (т.е. основанными на регистрации времени образования фибринового сгустка).

Ингибиторы к факторам свертывания определяли методом Bethezda unit method в модификации по Нимегану с буферизацией нормальной плазмы. За допустимый уровень ингибитора к плазменным факторам VIII и IX принято значение 0,6 BU/ml. Активность плазменных факторов свертывания определяли с помощью набора реагентов «Siemens». За норму приняты значения содержания фактора VIII в плазме 50–200 %, фактора IX - 50–200 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения сравнительных клинико-лабораторных характеристик пациенты с ингибиторами были разделены на группы в зависимости от варианта гемофилии: с гемофилией А (n =28), с гемофилией В (n = 3); а также в зависимости от уровня ингибитора: до 5 BU/ml (n = 18) и выше 5 BU/ml (n = 13).

*Таблица 1*

**Показатели коагуляционного звена гемостаза у больных гемофилией и ингибиторная форма гемофилией (до и после введения плазменными и рекомбинантными факторов свертывание крови) (M±m)**

| Показатели коагулограммы | Больные гемофилией (n=107) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Гемофилия А и В(n=76) | | Ингибиторная форма гемофилия А и В(п=31) | |
| | До введения | После введения | До введения | После введения |
| АПТВ | 93,05± 10,34 | 42,78± 8,16* | 128,78± 8,16 | 78,71± 6,54 |
| ПТИ,% | 106,78±1,33 | 112, 89±1,40 | 108,56 ±1,42 | 113, 61±1,32 |
| ТВ, с | 18,2±0,32 | 16,6±0,28 | 20,8±0,23 | 17,2±0,28 |
| Фибриноген | 6,48±0,28 | 4,89±0,30 | 7,89±0,16 | 6,56±0,30 |
| Толерантность к гепарину, мин. | >20±1,31 | 18±3,14 | >20±1,50 | 20±0,55 |
| Ф.VIII, %(п=28) | 4,8±1,55 | 148±3,48%* | 0,3±2,48 | 8,3±2,48 |
| Ф. IX, %(п=3) | 3,2±0,38 | 163±5,42%* | 0,5±1,48 | 11,8±0,48 |

Ингибиторная форма гемофилии диагностирована у обследованных больных (n = 31) с гемофилией А-28, гемофилией В- 3.

Уровень ингибитора определялся в пределах от 1,3 до 7,9 BU/ml (медиана составила 3,5 BU/ml). При этом содержание дефицитного плазменного фактора свертывания варьировало от 0 до 5 %, при медиане 2,0 %. Медианы изучаемых показателей и достоверность их различий в зависимости от варианта гемофилии представлены в таблице 2.

Как видно из представленных данных в таблице 3, различий по возрасту пациентов, уровню фактора, уровню ингибитора при гемофилии А и гемофилии В не выявлено. Корреляционный анализ по Спирмену между уровнем ингибитора, уровнем фактора и возрастом пациентов значимой связи не обнаружил (ρ = -0,07; p = 0,63).

*Таблица 2.*

**Характеристика ингибиторных форм заболевания в зависимости от варианта гемофилии**

| Показатель | Больные гемофилией (n=31) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Гемофилия А (n=28) | | | Гемофилия В (n=3) | | | Достоверность |
| | Me | 25% | 75% | Me | 25% | 75% | P |
| Возраст, лет | 28 | 17 | 46 | 27 | 15 | 38 | 0,49 |
| Уровень фактора,% | 2 | 1 | 3 | 1 | 0,1 | 2,3 | 0,23 |
| Уровень ингибитора, BU/ml | 3,5 | 3,1 | 4,25 | 3 | 2,8 | 3,2 | 0,1 |

По уровню ингибиторов принято выделять «низко реагирующих» (уровень ингибитора менее 10 BU/ml) и «высоко реагирующих» (уровень ингибитора более 10 BU/ml) [5,6]. Поскольку в нашем исследовании максимальный уровень ингибитора составил 7,9 BU/ml, для получения сравнительных характеристик пациенты с ингибиторной формой были разделены по уровню ингибитора на две группы.

*Таблица 3*

**Характеристика ингибиторных форм гемофилии с уровнем ингибитора до 5 BU/ml и выше 5 BU/ml**

| Показатель | Больные гемофилией с ингибитором (n=31) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Уровень ингибитора, <5BU/ml n=18 (58%) | | | Уровень ингибитора,>5BU/ml n=13 (42%) | | | Достоверность |
| | МЕ | 25% | 75% | МЕ | 25% | 75% | P |
| Возраст, лет | 25 | 17 | 42 | 22 | 15 | 19 | 0,59 |
| Уровень фактора,% | 2,3 | 1,1 | 4 | 1,1 | 0,1 | 2,3 | 0,04 |

Развитие ингибиторной формы гемофилии в целом не зависит от возраста пациента, уровня дефицитного фактора, варианта гемофилии, что косвенно подтверждает прежде всего влияние проводимой заместительной терапии на образование ингибиторов плазменных факторов свертывания. С целью выбора тактики терапии необходимо динамическое наблюдение за пациентами с ингибиторной формой гемофилии. Сроки и объем лабораторных исследований должны регулироваться в зависимости от инициального уровня ингибитора.

Предложен следующий план обследования пациентов с ингибиторными формами гемофилии: «Низко реагирующим» пациентам (уровень ингибитора менее 5 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении тяжелых кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное однократное определение уровня ингибитора через неделю после проведения заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в 6 месяцев в амбулаторном режиме при отсутствии тяжелых клинических проявлений.

«Высоко реагирующим» пациентам (уровень ингибитора более 5 BU/ml) проводить определение ингибитора: при возникновении кровотечений и кровоизлияний в суставы; повторное двукратное определение уровня ингибитора через одну и через три недели, так как высокий уровень ингибиторных антител у них может сохраняться длительное время после проведенной заместительной терапии; перед выполнением инвазивных диагностических манипуляций и оперативными вмешательствами; один раз в три месяца в амбулаторном режиме при отсутствии тяжелых клинических проявлений. Так как наличие высокого титра ингибиторных антител может сопровождать наличие аутоиммунных осложнений, пациентам данной группы можно рекомендовать проведение один раз в год иммунологического исследования с определением уровня IgG, циркулирующих иммунных комплексов, антинуклеарных антител, уровня комплемента, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

Таким образом, своевременная диагностика наличия ингибитора позволяет провести коррекцию лечения пациента, что способствует контролю фенотипа заболевания, предотвращению развития артропатий и улучшению качества жизни пациента.

Лечение: Выбор препарата для лечения должен основываться на титре ингибитора, клиническом ответе на терапию и характере кровотечения.

У пациентов с низким титром ингибитора кровотечение может быть купировано введением концентрата фактора в дозах, превосходящих стандартные в 3 раза. При отсутствии эффекта необходимо применение препаратов шунтирующего действия.

Лечение кровотечений у пациентов с высоким титром ингибитора должно проводиться только препаратами шунтирующего действия. В настоящее время существуют 2 группы шунтирующих препаратов: АИКК и активированный рекомбинантный фактор VII (Эптаког альфа). Однако имеются данные об индивидуальных особенностях ответа пациента на каждый из препаратов, что необходимо учитывать при выборе препарата. [2, 3, 8].

1. Дозирование препаратов с шунтирующим механизмом действия для купирования кровотечения:

АИКК назначается в дозе 50 – 100 Ед/кг каждые

12 часов. Максимальная суточная доза 200 Ед/кг.

2. Эптаког альфа (активированный) назначается в дозе 90 – 120 мкг/кг каждые 2 – 4 часа до остановки кровотечения. Возможно однократное введение в сутки в дозе 270 мкг/кг. Возможно проведение профилактической терапии при гемофилии, осложненной ингибитором.

Длительная профилактическая терапия проводится АИКК в следующем режиме:

1. В дозе 50 – 100 Ед/кг каждые 12 часов при проведении ИИТ, до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ;
2. Вне ИИТ в дозе 50 – 100 Ед/кг 3 раза в неделю или через день.

Краткосрочную (в течение 3-х месяцев) профилактическую терапию можно проводить эптакогом альфа в режиме 90 мкг/кг 1 раз в день.

В настоящее время профилактика кровотечений у 10 пациентов с ингибиторной гемофилией проводится биспецифическим гуманизированным моноклональным антителом на основе IgG4 – эмицизумаб (гемлибра). Эмицизумаб связывает активированный ф.IX с ф.X, минуя ф.VIII, имеет длительный период полувыведения, до 4–5 недель. Препарат предназначен только для подкожного введения в наружную поверхность бедра и область живота диаметром более 5 см вокруг пупка, каждый раз менять место введения. Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг один раз в неделю в течение первых 4 недель, затем с 5-й недели: 1,5 мг/кг один раз в неделю, или 3 мг/кг один раз в 2 недели, или 6 мг/кг один раз в 4 недели подкожно. Выпускается во флаконах фиолетового, голубого, зеленого и коричневого цветов. Можно смешивать флаконы только одного цвета. Применяется у детей любого возраста

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Т.А., Селиванов Е. А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии – М., 2010. - №1. - С. 32-41.
2. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенина Т.В. Лечение кровотечений различной этиологии препаратами рекомбинантного активированного фактора VII. Медицинский вестник Северного Кавказа, Научно-практический журнал. 2008.№2. С138-141.
3. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):48–53.
4. Зозуля Н.И., Свирин П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Национальное Гематологическое общество. 2014. http://npngo.ru/library/guideline/
5. Махмудова А.Д., Набиева М.И., Жураева Н.Т. Сравнительная характеристика применения новых препаратов «Октанат» и «Элоктат» у больных гемофилией. //http: www.integramed.uz/19/15.pdf. Биология и интегративная медицина-2018. №2. С-5-10.
6. Махмудова А.Д., Жураева Н.Т., Ашурова Л.В., Рахматуллаева М.А. Факторы риска развития ингибиторной формы гемофилии А и В. Теоритической и Клинической медицины// 2020 №2, С-67-70.
7. Махмудова А.Д., Набиева М.И., Жураева Н.Т. Изучение гемостатической эффективности факторов VIII Октанат, КОЭТ-ДВИ и криопреципитата у больных гемофилией. //http: www.integramed.uz/19/15.pdf. Биология и интегративная медицина-2017.№1. С-205-213.
8. Coppola A., Tagliaferri A., Callizzani G. et al. Clinical use and the Italian demand for activated prothrombin complex and activated recombinant factor VII concentrates // Blood Transfus. 2013. № 11. P. 101-109.

------------------------------------------------------------

**УДК: 616-006.441-616-07-053.2**

# БОЛАЛАРДА АНАПЛАСТИК ЙИРИК ҲУЖАЙРАЛИ ЛИМФОМА ДИАГНОСТИКАСИНИ ОПТИМАЛЛАШ

Липартия М.Г.[1,2], Тилляшайхов М.Н.[1], Алимов Т.Р.[3]
[1]ЎзССВ РИО ва РИАТМ,
[2]ТошПТИ,
[3]ЎзССВ РИГИАТМ

*РЕЗЮМЕ*

*Целью исследования являлось проведение анализа ретроспективных данных полученных из историй болезни, проходивших лечение в отделении химиотерапии Ташкентского городского филиала РСНПМЦОиР с диагнозом Анапластическая крупноклеточная лимфома. У всех больных проведено клинико-анамнестическое обследование, лабораторные исследования: рутинные лабораторные исследования, морфо-цитохимические исследования костного мозга, морфо-иммунологические исследования биоптата ткани опухоли. Распространённость опухолевого процесса оценивалась при помощи инструментальных методов обследования: УЗИ, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, сцинтиографии. Результаты показали, что учитывая немногочисленность поражений лёгочной ткани, кожи и костей, которые имеют решающее значение для определения прогностических групп риска, 66% больных включённых в данное исследование соответствовали II группе риска.*

***Ключевые слова:*** *анапластическая крупноклеточная лимфома, кожа, кости, легочная ткань.*

*SUMMARY*

*The aim of the study was to analyze retrospective data obtained from medical histories treated in the Department of chemotherapy of the Tashkent city branch of the RSSPMCOR with a diagnosis of Anaplastic large cell lymphoma. All patients underwent clinical and anamnestic examination, laboratory studies: routine laboratory studies, morpho-cytochemical studies of bone marrow, morpho-immunological studies of tumor tissue biopsy. The prevalence of the tumor process was assessed using instrumental examination methods: ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, scintigraphy.The results showed that considering the small number of lesions of lung tissue, skin and bones, which are crucial for determining prognostic risk groups, 66% of patients included in this study corresponded to the II risk group.*

***Keywords:*** *anaplastic large cell lymphoma, skin, bones, lung tissue.*

Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) (2012) маълумотларига кўра, сўнгги 10 йил ичида Но-Ҳоджкин лимфома (НҲЛ) билан касалланишнинг кўпайиши кузатилди, бу барча малигн неоплазмалар таркибида 10% гача. Худди шундай касалланиш даражаси педиатрик беморлар контингентида қайд этилган бўлиб, адабиётга кўра, барча хавфли ўсмаларнинг 5-8% ни ташкил қилади [1, 2]. Сўнгги йилларда болаларда НҲЛ билан касалланиш кўпайди [3, 4]. Бундан ташқари, ўғил болалар қизларга қараганда тахминан 3 марта тез-тез касал бўлишади. Касаллик кўпинча 5-14 ёшли беморларда учрайди. Шуни таъкидлаш керакки, бугунги кунда Ўзбекистонда болалар ўртасида НҲЛ билан касалланиш кўпайиш тенденцияси кузатилмоқда. 2011 йилда ялпи касалланиш даражаси 0,40/000 ни, 2015 йилда эса 0,70/000 ни ташкил этди. [5]. Шу билан бирга, ҳозирги кунга қадар касалликнинг ҳудудий, ёши ва жинси бўйича тарқалиши тўғрисида маълумот йўқ, бу кўплаб вилоят онкология муассасаларида болалар онкология бўлимларининг йўқлиги ва дифференциал ташҳис қўйишнинг қийинлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин, бошқа гемобластозлар билан касаллик.

Энг кенг тарқалган эмбрион ўсмаларининг ривожланиши хромосома аппаратидаги таркибий ўзгаришлар, хусусан, хромосоманинг маълум қисмларини йўқ қилиш (йўқотиш) билан боғлиқ бўлиб, бунинг натижасида тўқималарга хос бўлган бостирувчи механизмларнинг таъсири фаоллашади ва, эҳтимол, маълум онкогенлар фаоллашади.

Ретинобластома, нефробластома ва нейробластомада бостирувчи генларни хариталаш ушбу соҳадаги энг фундаментал кашфиёт деб ҳисобланиши керак. Ушбу мутацияли ўзгаришлар герминал (жинсий) ҳужайраларда ҳам (кейин улар ирсий ҳисобланади ва автосомал доминант тарзда наслга ўтади) ва боланинг соматик ҳужайраларида (бу ҳолларда ўсимта ирсий бўлмайди) содир бўлиши мумкин. Мутант ҳужайранинг саратон ҳужайрасига айланиши учун худди шу ҳужайрада бошқа ҳодиса, кўпинча мутация бўлиши керак. Иккинчи ҳодисанинг эҳтимоли ўсимтанинг пенетрациясини (намоён қилиш эҳтимолини) аниқлайди. Анапластик йирик ҳужайрали лимфома ҳақида биринчи ҳисоботлар ва тавсифлар 30 йилдан кўпроқ вақт олдин нашр этилган [3]. Онкоморфология ва иммуногенетиканинг ривожланиши билан ушбу патология батафсил ўрганилди ва ҳозирги вақтда унинг цитогенетик ва иммунологик хусусиятларининг тавсифлари мавжуд. Анапластик йирик ҳужайрали лимфоманинг клиник харитаси хилма-хил бўлиб, органлар ва тизимларнинг нодал ва экстранодал лезёнлари, морфологик хусусиятлари билан тавсифланади ва классик, кичик ҳужайрали ва лимфогистиоцитик вариантлар билан ифодаланиши мумкин. Иммуногистокимёвий таҳлили Т-ҳужайра белгиларининг мавжудлигини аниқлаши мумкин, аммо улар йўқ бўлганда ҳам, анапластик йирик ҳужайрали лимфоманинг Т-ҳужайра келиб чиқиши ўсимта ҳужайраларида Т-ҳужайра рецепторлари ва цитотоксик Т-ҳужайра оқсилларини аниқлаш билан генетик таҳлил билан тасдиқланади.

## ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

Бизнинг ишимизнинг мақсади болаларда анапластик катта ҳужайрали лимфома ташхисини оптималлаштириш эди.

## МАТЕРИАЛЛАР ВА УСЛУБЛАР

Ушбу тадқиқотда биз РИО ва РИАТМнинг Тошкент филиали клиникасида кимётерапия бўлимида “Анапластик йирик ҳужайрали лимфома” ташҳиси билан даволанган 12 беморнинг ўртача ёши 9,8 йил (3-14 ёш) бўлган беморларнинг касаллик тарихидан ретроспектив равишда олинган маълумотларни таҳлил қилдик. Ўғил болалар ўртасидаги нисбат 7 (58,3%) ва қизлар - 5 (41,6%) 1,4:1 ни ташкил этди.

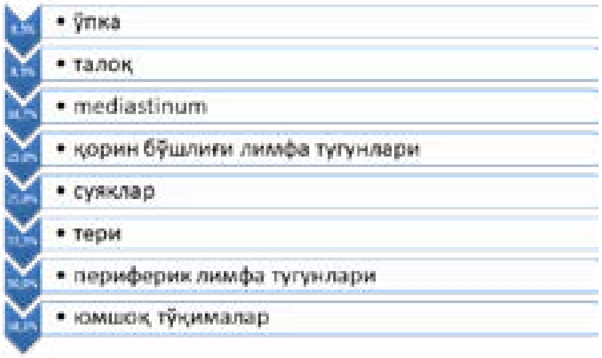
Барча беморлар клиник (тиббий тарих, умумий текширув), лаборатория (умумий ва биокимёвий қон тестлари, морфологик ва цитокимёвий тадқиқотлари, ўсма тўқималарининг морфо-иммунологик) тадқиқотларидан ўтадилар.

Ўсимта жараёнининг тарқалишини аниқлаш учун инструментал кўриш усуллари ўтказилди: ултратовуш, компьютер томография, Магнит-резонанс томография, рентген, сцинтиография.

## НАТИЖАЛАР

Клиник кўринишлар таҳлили шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморларда интоксикация белгилари (заифлик, летаргия, терлаш, вазн йўқотиш >10%, иситма) 9 (75,0%) беморда кузатилган. Анамнездан маълум бўлишича, ота-оналар эътибор берган биринчи белги 7 (58,3%) болада лимфа тугунларининг кўпайиши, 4 (33,3%) болада доғлар, бляшка кўринишидаги тери кўринишлари аниқланган. Суяклардаги оғриқ белгилари - камдан-кам ҳолларда - 2 (16,6%) беморда учрайди. Ултратовуш ва рентгенологик тадқиқотлар пайтида тасодифий топилма 3 (25,0%) беморда ўсма шаклланишини аниқлади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, анапластик йирик ҳужайрали лимфоманинг клиник кўриниши периферик лимфа тугунлари ва юмшоқ тўқималарнинг асосий иштироки билан тавсифланади - мос равишда 58,3% ва 50,0%. Камдан-кам ҳолларда талоқ ва ўпка, кейин тери - 33,3%, суяклар ва қорин бўшлиғи органлари - 25,0%, mediastinum - 16,6% зарарланган. Изоляция қилинган зарарланиш ҳолатлари ошқозон ости бези, ошқозон, жигар, мояклар, марказий асаб тизими учун характерлидир. Марказий асаб тизими лезёнларида клиника мия учун неврологик симптомларнинг ўзгариши билан тавсифланган (расм).



Анапластик йирик ҳужайрали лимфомада ўсма жараёнининг частотаси ва локализацияси.

Кўпинча, ўрганилаётган беморлар гуруҳида 9 (75,1%) беморда икки ёки ундан ортиқ анатомик худудларнинг шикастланиши кузатилган, улар асосан экстранодал бўлиб, ўғил болаларда ҳам, қизларда ҳам бир хил частотада содир бўлган.

Ултратовуш ва компьютер томографияси асосида ўсманинг шикастланиш ҳажми ва ҳажми аниқланди, кўпинча ўсмалар 5 дан 10 см гача - 56,3%, 10 см дан ортиқ – 16,6, 5 см гача - 25,0%. Беморларнинг ўсимта конгломератларининг ҳажмига қараб тақсимланиши бўйича маълумотлар шуни кўрсатадики, анапластик йирик ҳужайрали лимфома катта ўсимта конгломератларининг шаклланиши билан тавсифланмайди, чунки кўпчилик беморларда (56,3%) ўсимта ҳажми 5-10 см эди. Анапластик йирик ҳужайрали лимфома да бирламчи экстранодал лезёнлар 33,3% да содир бўлган, жинсга кўра сезиларли фарқлар йўқ.

Скелет суякларининг шикастланишлари суяк тўқималарининг ўзига хос инфилтратлари, пастки оёқ, елка, сон ва қовурғалар шаклида тақдим этилган. Бир беморда бош суяги суякларининг шикастланиши бор эди, бу мия шикастланиши билан бўронли, тажовузкор ва тез жараён билан тавсифланади, яъни. скелет суякларининг шикастланиши билан, жараённинг атрофдаги тўқималарга ва ички органларга тез тарқалиши мавжуд.

Касалликнинг клиник босқичи кўкрак қафаси рентгенограммаси, компьютер томографияси, қорин бўшлиғининг ултратовуш текшируви ва лезён мавжудлигида экстраперитонеал зоналар асосида аниқланди. Агар жараён скелет суякларининг шикастланиши билан давом этса, керак бўлса, суяк тузилмаларини сканерлаш амалга оширилди. Клиник маълумотларнинг натижалари шуни кўрсатдики, беморларнинг энг кўп сони умумий анапластик йирик ҳужайрали лимфома III-IV босқич, III босқичга эга. - 41,6%; IV- босқич. - 33,3%; беморларда I- босқич, II-босқичдан бошлаб аниқланмаган - 25,0%. Анапластик йирик ҳужайрали лимфоманинг тажовузкорлигини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг клиник кўриниши жараённинг тез тарқалиши ва умумлаштирилиши билан fulmitant шаклга эга, бу эса III-IV босқичларда беморларнинг катта фоизини тушунтиради.

Лимфоманинг биологик фаоллигини аниқлаш мақсадида қон зардобидаги ЛДГ даражасини ўрганишда 1000 U/l дан ортиқ ЛДГ фаоллиги фақат 1 (8,3%) беморда кузатилган. Энг юқори фоизда ЛДГ даражаси 500-1000 U/l бўлган беморлар бор эди, анапластик йирик ҳужайрали лимфома билан оғриган беморларда бу маркер ўзгармаслигини кўрсатади ва бу патологияда 500-1000 U/l даражаси нормалдир.

ХУЛОСА

Касалликнинг клиник хусусиятларига кўра, ўпка тўқималарининг, тери ва суякларнинг иштироки анапластик йирик ҳужайрали лимфомада прогностик хавф гуруҳларини аниқлаш учун муҳимдир. Тадқиқотимизга киритилган беморлар орасида ушбу лезёнларнинг камлигини ҳисобга олсак, уларнинг 66,6% иккинчи прогностик хавф гуруҳига эга еди.

АДАБИЁТЛАР:

1. Axel E.M., Gorbacheva I.A. Morbidity and mortality in children with malignant neoplasms in Russia and CIS countries // Vestnik RONTS im. N. N. Blokhin RAMS. 2017, Vol.19(2) (Appendix 1):135 - 152.
2. Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of views on the diagnosis and treatment of Burkitt’s lymphoma. Clinical oncohematology. 2016; 7(1):46-56.
3. Jalilov A.F. Non-Hodgkin’s lymphomas: basics of classification and immunocytochemical diagnostics. Zh. Oncology: T.15. No. 4.: 2014. 264-271s.
4. Bakhshi S, Radhakrishnan V, Sharma P, Kumar R, Thulkar S, Vishnubhatla S, et al. Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation--a prospective study. Radiology. Mar., 2012 262(3): 956-68.
5. Gall, E.A. Malignant lymphoma: A clinic-pathological survey of 618 cases / E.A. Gall, T.B. Mallory // Am. J. Pathol. 2013; Vol. 18(3):381-429.

----------------------------------------------------------

**УДК: 615.384:616:612.398.139-092.9**

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО АМИНОКИСЛОТНОГО КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЯ НА ПАРАМЕТРЫ ГЕМОГРАММЫ И HIF-1A ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БЕЛКОВОМ ГОЛОДАНИИ

Толипова З.Б., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

XULOSA

***Tadqiqotning maqsadi.*** *Yangi aminokislotali qon o'rnini bosuvchi vositaning oqsil yetishmovchiligi paytida qonning umumiy tahlili parametrlari va HIF-1α o'zgarishlariga ta'sirining samaradorligini o'rganish edi.*

***Tekshiruv usullari.*** *Og'irligi 180 dan 200 g gacha (n = 120) bo'lgan 120 erkak kalamushlarda oqsil yetishmovchiligi modeli eksperimenti bajarildi. O'n birinchi kundan boshlab asosiy guruhdagi hayvonlarni 10 kun davomida oqsilsiz parhezda ushlab turgandan so'ng, ular 10 kun davomida tana vazniga 10 ml/kg dozada qon o'rnini bosuvchi moddalar bilan intraperitoneal in'ektsiya qilishdi, shundan keyin hayvonlar so'yilgan va qoni tekshiruvga olingan.*

***Xulosa.*** *Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, yangi aminokislotali qon o'rnini bosuvchi vosita «Aminoyantar»ni kiritish bilan umumiy qon analizi parametrlari va HIF-1α tiklanishi "Infezol 40" vositadan foydalangandan ancha samarali bo'ldi.*

***Kalit so'zlar:*** *qon o'rnini bosuvchi, aminokislotalar, oqsil yetishmovchiligi, eksperiment, HIF-1α.*

SUMMARY

***The aim of the study*** *was to study the effectiveness of the effect of a new amino acid blood substitute on parameters of hemogram and HIF-1α in the blood during protein starvation.*

***Materials and methods.*** *On 120 male rats weighing from 180 to 200 g (n = 120), the protein starvation model was reproduced. After keeping the animals of the main group for 10 days on a protein-free diet, starting from the eleventh day, they were injected intraperitoneally with blood substitutes at a dose of 10 ml / kg of body weight for 10 days, after which the animals were slaughtered and the blood taken for research.*

***Conclusion.*** *Studies have shown that the restoration of hemogram parameters and HIF-1α in blood with the introduction of a new amino acid blood substitute «Aminoyantar» is much more effective than after the use of Infezol 40.*

***Keywords:*** *blood substitute, amino acids, protein starvation, experiment, HIF-1α*

Во всем мире особое внимание и интерес ведущих исследователей направлен на изучение проблемы белково-энергетической недостаточности при различных патологических состояниях, зачастую приводящей к формированию тяжелых осложнений чреватых высоким процентом летальных исходов. [2, 6, 7, 10].

Наибольшую актуальность приобретает исследование механизмов нарушений в основных звеньях метаболического гомеостаза, ведущие к белково-энергетической недостаточности. В свою очередь, патологические состояния организма, возникающие вследствие белково-энергетической недостаточности, требуют немедленного начала направленной терапии. [4, 5, 8].

В связи с этим, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии РУз создан кровезаменитель, содержащий аминокислоты и антиоксидантный комплекс, с широким спектром действия, способный к синтезу и мобилизации энергетических и пластических ресурсов, оптимизации деятельности физиологических систем, ускорению процессов восстановления при тяжелых заболеваниях различной этиологии связанных с нарушениями белково-энергетического обмена. [1, 3].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность действия нового аминокислотного кровезаменителя на параметры гемограммы и HIF-1α при белковом голодании.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На 120 крысах самцах массой от 180 до 200 г была воспроизведена модель белкового голодания. Животные были разделены на четыре группы. В 1-ю группу входили интактные животные, которые содержались на виварном корме: пшеничная мука – 12%, 9% сухари – 10%, просо – 6%, крупа овсяная – 36%, молоко – 8%, солевая смесь – 10%, рыбная мука – 25% дрожжи кормовые – 2,5%. Крысы 2-й группы в течение 10 дней получали безбелковый рацион питания, который включал крахмал и сахарозу – 75%, растительное масло – 15%, рыбий жир – 1%, витаминную смесь – 4%, солевую смесь – 5%. Животные 3-й и 4-й групп также в течение 10 дней содержались на безбелковом рационе питания. Начиная с 11-го дня им внутрибрюшинно вводили изучаемые препараты: в 3-й группе – препарат Инфезол 40, в 4-й – новый аминокислотный кровезаменитель в дозе 10 мл/кг массы в течение 10 суток.

После завершения эксперимента животных забивали и производили забор периферической крови из хвоста животного для определения параметров гемограммы и HIF-1α. Гемограмма была выполнена по общепринятой методике (на гематологическом анализаторе) Mindray (China) с последующим морфологическим их изучением на микроскопе N-300M; иммуноферментным методом (ИФА (ELISA)), с использованием тест систем Cloud-Clone (Cloud-Clone corp., США) определялась концентрация гипоксией-индуцибельного фактора (HIF-1α, нг/мл) с измерениями при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай).

Цифровые данные подвергались статистической обработке, с применением специального пакета программ на персональном компьютере при помощи программы Excel и Biostat (Statistica 5.0 for Windows) с использованием критерия Манна-Уитни. Критерием статистической достоверности служило p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенных исследованиях на 11-е сутки эксперимента обнаружены некоторые изменения среди отдельных основных гематологических показателей в крови животных (II группа), проявлявшиеся развитием анемии, соответственно за счет статистически достоверного снижения концентрации гемоглобина (HGB) 1,2 раза и количества зрелых эритроцитов (RBC) 1,7 раза (p<0,001) соответственно в интактной группе (смотрите Таблицу 1).

*Таблица 1*

**Показатели общего анализа крови при белковом голодании и после лечения кровезаменителями (M±m)**

| Показатели ОАК | I группа - интактная, n=30 | II гр-контрольные, БЭН n=30 | III группа - контрольного сравнения с БЭН + «Инфезол – 40», (n=30) | IV группа - основная с БЭН + Аминоянтар, (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| HGB, г/л | 126,1±1,8 | 102,2±1,3* | 117,8±0,8$^{\#}$ | 123,5±0,5$^{\#\#}$ |
| RBC,10*12\л | 3,8±0,05 | 2,28±0,08** | 2,84±0,06*$^{\#}$ | 3,70±0,03$^{\#\#\wedge}$ |
| Ретикулоциты, ‰ | 6,5±0,41 | 4,12±0,36** | 5,34±0,32*$^{\#}$ | 6,28±0,35$^{\#\#\wedge}$ |
| PLT, 10*9\л | 230,5±7,9 | 218,0±4,76 | 221,4±7,4 | 229,3±7,3 |
| WBC10*9\л | 6,7±0,13 | 5,81±0,26 | 6,3±0,24 | 6,6±0,30$^{\#}$ |
| СОЭ, мм/ч | 8,1 ±0,7 | 8,46±0,63 | 8,3±0,58 | 8,2±0,65 |

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями I группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); #- достоверно по сравнению с показателями II группы (#-P<0,05; ##-P<0,01; ###-P<0,001); ^- достоверно по сравнению с показателями III группы (^-P<0,05; ^^-P<0,01; ^^^-P<0,001).

На 21 сутки эксперимента как в III-й, так и в IV-й группах животных обнаружена положительная динамика. Так, в III-й группе крыс после введения препарата «Инфезол – 40» обнаружено статистически достоверное увеличение концентрации гемоглобина (HGB) в 1,1 раза (p <0,05); количеств зрелых (RBC) в 1,2 раза (p <0,05). После введения препарата «Аминоянтар» на 21-е сутки уровень гемоглобина (HGB) статистически достоверно увеличился в 1,2 раза, количество эритроцитов (RBC) в 1,6 раза соответственно.

При белковом голодании отмечалась выраженная тенденция к снижению ретикулоцитов. При белковом голодании во II группе наблюдалось компенсаторное снижение уровня ретикулоцитов в 1,6 раза (p <0,05). Наблюдалось незначимое снижение уровня тромбоцитов, лейкоцитов во II группе.

После применения нового кровезаменителя и препарата сравнения «Инфезол 40» в III и IV группах в периферической крови восстанавливались значения ретикулоцитов. По сравнению с таковыми их значениями во II-й группе с БЭН после введения препаратов «Аминоянтар» и «Инфезол - 40» все же хотелось бы отметить увеличение количества тромбоцитов на 5% (p>0,05) и 3,5% (p>0,05); лейкоцитов на 13,6% (p <0,05) и 8,4% (p>0,05), а также замедление СОЭ на 3,1% (p>0,05) и 2% (p>0,05) соответственно, доказывающее наиболее положительное воздействие нового отечественного аминокислотного кровезаменителя на состояние кроветворения. Применение кровезаменителей приводило к восстановлению уровня показателей до исходных значений.

На модели белкового голодания у крыс, были выявлены значимые изменения содержания гипоксией-индуцибельного фактора (HIF-1α) в крови (табл. 3). При белково-энергетической недостаточности HIF-1α повышается на 57,1%. После введения нового кровезаменителя HIF-1α наблюдается его снижение до исходных величин, чего не наблюдается после применения препарата «Инфезол 40» (p<0,05).

Таким образом, применение нового кровезаменителя способствовало коррекции нарушений в системе крови, вызванных белковым голоданием, причем степень восстановления находилась на уровне зарубежного аналога (препарат «Инфезол 40»).

Научная новизна исследования заключается в том, что было проведено изучение эффективности нового отечественного аминокислотного кровезаменителя “Аминоянтар” содержащего аминокислоты и антиоксидантный комплекс, с широким спектром действия при экспериментальном белковом голодании.

*Таблица 2*

**Изменения содержания гипоксией-индуцибельного фактора (HIF-1α) при белково-энергетической недостаточности (до 0 мм рт ст)**

| Показатель | Интактные, n=30 | Контроль, n=26 | После лечения: | |
|---|---|---|---|---|
| | | | препаратом «Инфезол 40», n=28 | Новым аминокислотным кровезаменителем, n=30 |
| | I группа | II группа | III группа | IV группа |
| HIF-1α, нг/мл | 0,07±0,002 | 0,11±0,004, $p_1$<0,01 | 0,09±0,003, $p_1$<0,01, $p_2$=0,01 | 0,08±0,003, $p_2$<0,001, $p_3$<0,001 |

Примечание: * - p<0.05 по сравнению с I группой; ^ - p<0.05 по сравнению со второй группой; # - p<0.05 по сравнению с III группой p-критерий достоверности (p<0.05) p1 – относительно первой группы; p2 – относительно второй группы ; p3 – относительно третьей группы

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности действия нового кровезаменителя на модели белкового голодания показали, что новый кровезаменитель восстанавливает параметры гемограммы и HIF-1α, оказывает благоприятное воздействие на метаболические процессы в клетках.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментальные исследования показали, что применение нового аминокислотного кровезаменителя при белково-энергетической недостаточности приводило к восстановлению параметров гемограммы, до показателей, сопоставимых с таковыми, при использовании препарата «Инфезол 40».

2. При белково-энергетической недостаточности новый аминокислотный кровезаменитель эффективнее восстанавливал HIF-1α, нежели препарат "Инфезол 40",

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алимов Т. Р., Каримов Х. Я., Шевченко Л. И. Исследование клинической эффективности и переносимости нового отечественного инфузионного препарата в терапии экстремальных состояний // «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» Сборник статей по материалам XXXIV международной научно-практической конференции Москва 2020. - №3(30). – С. 40-45.
2. Горбачева И. В. Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей, дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Самара, 2021, С.181.
3. Каримов Х.Я., Шевченко Л.И. Новый кровезаменитель для инфузионной терапии экстремальных состояний // «The using of High tech methods of diagnosis and treatment for the blood system diseases» IV International Uzbek-Turkish Congress of hematologists and transfusiologists of Uzbekistan. – 20-21 april Tashkent-2018. – С. 47-49.
4. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения // Терапевтический архив. 2017. №12-2.
5. Парфёнов А.Л., Петрова М.В., Соловьёва Н.Н., Степанюк Т.А., Зачепилова К.О., Саидов Ш.Х., Гречко А.В. Белково-энергетическая недостаточность и структура летальности у пациентов в хроническом критическом состоянии // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. №8.
6. Троцюк Д.В., Медведев Д.С., Макаренко С.В., Юшкова И.Д., Лапотников А.В. Белково-энергетическая недостаточность у лиц пожилого и старческого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=29629.
7. Marshall, S. Why is the Skeleton Still in the Hospital Closet? A Look at the Complex Aetiology of Protein-Energy Malnutrition and its Implications for the Nutrition Care Team. J Nutr Health Aging 22, 26-29 (2018). https://doi.org/10.1007/s12603-017-0900-9.
8. Olayinka L. M., Clement B. Protective role of Moringa oleifera leaf-based diet on protein-energy malnutrition induced skeletal muscle degeneration // Int J Sci Rep. – 2017. – Т. 3. – №. 2. – С. 54-62.
9. Rodamo K. M. et al. Magnitude and Associated Factors of Protein Energy Malnutrition among Children Aged 6-59 Months in Wondogenet District, Sidama Zone, Southern Ethiopia //J Gynecol Obstetr. – 2018. – Т. 6. – №. 3. – С. 47-55.
10. Satapathy A. et al. Prevalence of protein energy malnutrition among under-five children in Odisha: a review //J Phytopharm. – 2021. – Т. 10. – С. 272

------------------------------------------------------------

УДК 616.594.1

# РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ФАКТОРОВ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Азимова Ф.В., Закиров Р.Р.
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

*ХУЛОСА*

***Тадқиқот мақсади.*** *Андроген алопецияда соч фолликуласи ҳужайрадан ташқари матриксни қайта тиклашда етакчи омиллар сифатида матрикс металлпротеиназа ва апоптотик омилларнинг фаоллигини ўрганиш.*

***Материаллар ва тадқиқот усуллари.*** *18 ёшдан 41 ёшгача бўлган андроген алопеция билан оғриган 85 эркак РИД ва ВИАТМда МЧЖ «АЛГИМЕД» реагентларида текширилди.*

***Тадқиқот натижалари.*** *Тадқиқотлар андроген алопецияда ҳужайрадан ташқари матрица ва апоптотик омилларнинг фаоллаши параметрларини муҳим ролини исботлади, бу яллиғланиш жараёнига ва соч фолликулаларининг кейинги атрофиясига олиб келади.*

***Калит сўзлар:*** *андроген алопеция, металлпротеиназа, апоптотик омиллар.*

*SUMMARY*

***The aim of the study:*** *to study the activity of matrix metal prostheinases and apoptotic factors as leading factors in the remodeling of an extracellular matrix of hair follicle during androgenic alopecia.*

***Materials and research methods****. 85 males with androgenic alopecia aged 18 to 41 years were examined at the RSSPMC of dermatovenerology and cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan., at the reagents of «ALGIMED » LLC.*

***Conclusions.*** *The studies have proved the important role of the activity parameters of the extracellular matrix and apoptotic factors in androgenic alopecia, which lead to an inflammatory process and the subsequent atrophy of hair follicles.*

***Keywords****: androgenic alopecia, extracellular matrix, apoptotic factors.*

Последние достижения в молекулярной и клеточной биологии привели к более глубокому пониманию процессов образования и роста волос, а также их цикличности. Процессы фолликулярной пигментации, нейроэндокринная регуляция, иммунный статус и исследования фолликулярных стволовых клеток в дополнение к разработке методов целенаправленного воздействия на волосяной фолликул помогут продвинуть новые терапевтические подходы к лечению заболеваний волос. Так, одной из распространенных форм алопеций является андрогенная алопеция - прогрессирующее облысение, вызванное действием андрогенов на волосяные фолликулы. Основная причина развития андрогенной алопеции генетическая– активация андрогенового рецептора, в результате чего сокращается фаза анагена или роста в нормальном цикле роста волос. Помимо генетической предрасположенности, различные средовые факторы, такие как воздействие ультрафиолета, снижение длительности сна, повышенный стресс, высокий индекс массы тела, нарушение кровообращения вследствие курения, артериальная гипертензия и гиперинсулинемия, вызывая хроническое микровоспаление, оксидативный стресс и снижение кровообращения (нарушение питания) фолликулов вызывают ухудшение течения андрогенной алопеции, что было наглядно продемонстрировано в популяционных ранее проведенных исследованиях.

Доказано, что дигидротестостерон, проникая в клетки фолликулов, запускает каскад реакций, которые приводят к повышению продукции цитокинов, главным образом TGF β 1 и 2. Цитокины способствуют наступлению фазы телогена и выработке сигналов старения для клеток сосочков волос (7). В результате происходит дистрофия волосяных фолликулов и, как следствие, дистрофия производимых ими волос (Горячкина В.Л., Иванова М.Ю. идр.2015). Волосы становятся тонкими, короткими, бесцветными. Через 10-12 лет после проявления алопеции устья фолликулов замещаются соединительной тканью, и они уже не могут производить даже пушковые волосы (Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Гуревич К.Г.2013).

Основными регуляторами фазы анагена волосяного фолликула являются дермальные сосочки и их источники - дермальные фибробласты внеклеточного матрикса. Эпителиально-мезенхимальные взаимодействия внеклеточного матрикса осуществляются рядом протеиназ, большую роль из которых играют матриксные металлопротеиназы. Матричные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые могут продуцироваться различными типами клеток кожи, включая фибробласты, кератиноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, тучные клетки и эозинофилы. ММП состоят по меньшей мере из 19 клонированных мембран, включая коллагеназы типа IV (такие как ММП-2 и ММП-9), металлоэластазу, интерстициальную коллагеназу, стромелизины, матрилизины и ММП мембранного типа. Кроме того, все больше данных демонстрирует, что ММП могут влиять на сигнальные пути, связанные с различными факторами, такими как белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), рецептор 1 фактора роста фибробластов и ангиогенные факторы. (2-6). Следовательно, в процессах роста волос огромное и определяющее значение имеет внеклеточный матрикс, как указано было выше, а также он интересен тем, что принимает активное участие в формировании ниш для стволовых клеток», содержащих необходимый пул стволовых клеток. При андрогенной алопеции андрогены, связываясь с рецепторами сосочков волосяных фолликул, способствуют увеличению активности матриксных металлопротеиназ. Являясь важным компонентом волосяного фолликула, внеклеточный матрикс регулируется матриксными металлопротеиназами (ММП) и их ингибиторами (тканевым ингибитором матриксных металлопротеиназ; ТИМП). Активность ММП регулируется их специфическими ингибиторами, известными как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Активности MMP-2 и MMP-9 специфически ингибируются ТИМП-2 и ТИМП-1, соответственно, которые могут иметь жизненно важное значение для регуляции HF. Действительно, было показано, что колебания уровней экспрессии MMP-2 и MMP-9 происходят на протяжении всего цикла роста волос. MMP-2 и TIMP-2 были обнаружены во всех структурах HF, тогда как MMP-9 и TIMP-1 ограничены определенными областями HF, такими как сальная железа и внутренняя оболочка корня (9).

Актуальность исследования активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ при андрогенной алопеции обусловлена также регулирующим их влиянием на перифоликулярное воспаление и микрофиброзирование устьев волосянных фолликулов, что снижает эффективность терапии и качество жизни пациентов. Также на торможение пролиферативных процессов в дермальном сосочке и переход волосяного фолликула в стадию телогена у пациентов с андрогенной алопецией оказывает влияние фактор апоптоза (FasL). Одним из внешних факторов, запускающих в клетке апоптоз, является лиганд Fas-белка – Fas-лиганд (FasL). FasL в естественных условиях образуется при ферментативном расщеплении с участием металлопротеиназ.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить активность матриксных металлопротеиназ и апоптотических факторов как ведущих факторов ремоделирования внеклеточного матрикса волосяного фолликула при андрогенной алопеции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 85 лиц мужского пола с андрогенной алопецией в возрасте от 18 лет до 41 года в РСНПМЦДВиК МЗРУз, на реактивах ООО «ALGIMED». Распределение пациентов с андрогенной алопецией в зависимости от длительности патологического процесса показало, что основное количество обращающихся за консультацией к дерматологу составляют больные с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет - 51,6%, а также до 1 года – 24,8% и от 5 до 10 лет – 23,6%. Результаты гормонального исследования на тестостерон показали его увеличение концентрации в крови лишь у 4% пациентов андрогенной алопецией. Провоцирующими факторами выпадения волос пациенты отмечали стрессовые ситуации (62%), хронические заболевания носа и горла (43%), применение гормональных препаратов (28%). Контрольная группа состояла из 20 здоровых человек, репрезентативных по полу и возрасту. Всем пациентам андрогенной алопецией было проведено видеотриходерматоскопическое исследование кожи волосистой части головы при помощи видеокамеры Aramo-SG (Корея) с линзами X60 и X200, и диагностической программы Trichoscience. Характерной особенностью фототрихограммы больных андрогенным выпадением волос, проведенной в теменной зоне, являлось повышенное количество велусных волос и истонченных волос (более 45%). Согласно клинической специфической классификации андрогенной алопеции (BASP, 2007г) у 36 (42,3%) пациентов регистрировался тип С2-С3, при котором отмечалось выпадение волос в лобной и височных областях волосистой части головы. У 26 (30,5%) пациентов андрогенной алопецией наблюдался тип М3, при котором отмечались выраженные залысины в лобно-теменной области, и у 23 (27,2%) пациентов регистрировался U1, при котором отмечалось слияние залысин лобной и теменной областях, оставались лишь интактной волосы затылочной области волосистой части головы. Лица контрольной группы были в составе 20 человек, репрезентативных по полу и возрасту с пациентами андрогенной алопецией.

Активность матриксных металлопротеиназ определяли исследованием концентрации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1), а также фактора апоптоза (FasL) у пациентов андрогенной алопецией в крови проводилось автоматизированным иммуноферментным методом на аппарате «HumareaderSingle».

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в два этапа: подготовка к статистическому анализу; собственно, статистический анализ на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel – 2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с учетом средней арифметической изучаемого показателя (М), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %),статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (Р) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности Р<0,05. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью $\chi2$ критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц С., 1998; Авива Петри, Кэролайн Сэбин, 2009). Также использовали пакет статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3», коэффициента ранговой корреляции Кендалла.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования в крови фактора апоптоза показали, что при андрогенной алопеции С2-С3 и U1типах отмечалось достоверное увеличение FasL - 0,26±0,083 pg/ml (Р<0,05) и 0,38±0,014 pg/ml (Р<0,001) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы - 0,036±0,01pg/ml (табл. 1). Но при М3 типе андрогенной алопеции наблюдалась лишь тенденция к увеличению данного показателя – 0, 04±0,005pg/ml.

*Таблица*

**Концентрация факторов апоптоза и ингибиторов матриксных металлопротеиназ в крови пациентов мужского пола андрогенной алопецией**

| Биологические молекулы (pg/ml) | Контрольная группа<br>(n=20)<br>M3<br>(n=36) | типы андрогенной алопеции | | |
|---|---|---|---|---|
| | | C2-C3<br>(n=26) | U1<br>(n=23) | |
| Фактор апоптоза (FasL) | 0,036±0,01 | 0, 04±0,005 | 0,26±0,083* | 0,38±0,014*** |
| Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP) | 3,7±0,09 | 2,01±0,18*** | 1,49±0,022*** | 0,88+0,054*** |

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - Р<0,05, *** - Р<0,001).

Исследование концентрации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1) у пациентов с андрогенной алопецией показало достоверное снижение его уровня по сравнению с аналогичным показателями контрольной группы. Так, при М3 типе концентрация TIMP1 составила 2,01±0,18 pg/ml (Р<0,001), при С2-С3 типе - 1,49±0,022 pg/ml (Р<0,001), при U1типе - 0,88±0,054pg/ml (Р<0,001). В контрольной группе аналогичный показатель составил 3,7±0,09pg/ml. В нашем проведенном исследовании достоверно низкие показатели TIMP1 при андрогенной алопеции связаны с одной стороны, видимо, с наблюдаемым окислительным стрессом во внеклеточном матриксе и воспалительном процессе, при котором выделение активных форм кислорода происходит параллельно снижению уровня TIMP1 и соответственно, повышению уровня матриксных металлопротеиназ. С другой стороны, повышение рецепторной чувствительности клеточных мембран к стероидам, происходящей при повышении уровня белков теплового шока, сопровождается изменением уровня факторов роста, вследствие чего наблюдается уменьшение концентрации их ингибиторов – TIMP1, и, как следствие, увеличение матриксных металлопротеиназ, изменяющих метаболизм соединительной ткани волосяных фолликул и приводящих, впоследствии, к атрофии последних.

Исследование активности матриксных металлопртеиназ изучалась многими учеными. В частности, французские учены установили, что цитокин- и EGF-индуцированная активация MMP-9 (10) в нижнем эпителиальном отделе волосяной луковицы человека является основным механизмом, посредством которого может происходить инволюция волосяного фолликула, наблюдаемая при алопеции. Калифорнийские ученые установили, что β-catenin независимый путь wnt стимулирует поляризацию вновь прикрепившихся Т клеток на поверхности базальной мембраны, тогда как передача сигналов β-catenin-зависимого пути wnt регулирует экспрессию MMP. В отсутствие сигнала wnt Т-клетки не могут активировать экспрессию MMP и, следовательно, не могут пересечь базальную мембрану и проникнуть в воспалительные ткани. Следовательно, манипуляция передачей сигналов wnt Т-клетками в дальнейшем может быть использована в качестве контроля активности матриксных металлопротеиназ и воспалительного процесса (11).

## ВЫВОДЫ

Проведенные исследования доказали немаловажную роль параметров активности внеклеточного матрикса и апоптотических факторов при андрогенной алопеции, которые приводят к воспалительному процессу и последующей атрофии волосяных фолликулов. Следовательно, терапия андрогенной алопеции должна быть направлена на поиск методов воздействия на вышеуказанные параметры в целях эффективного лечения, повышающей качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beibei Wu, Steve P. Crampton, and Christopher C.W. Hughes. Wnt signaling induces MMP expression and regulates T cell transmigration. Immunity. 2007 Feb; 26(2): 227–239.
2. Brooks PC, Silletti S, von Schalscha TL, Friedlander M, Cheresh DA. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncata-lytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity. Cell. 1998;92:391–400. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80931-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Brown PD, Levy AT, Margulies I, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Independent expression and cellular processing of Mr 72,000 type IV collagenase and interstitial collagenase in human tumorigenic cell lines. Cancer Res. 1990;50:6184–6191. [PubMed] [Google Scholar]
4. F Jarrousse 1, S Boisnic, M C Branchet, J Y Beranger, G Godeau, L Breton, B A Bernard, Y F Mahé. Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth. Int J Dermatol. 2001 Jun;40(6):385-92. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01239.x.
5. Falkenburg JH, Harrington MA, de Paus RA, Walsh WK, Daub R, Landegent JE, Broxmeyer HE. Differential transcriptional and posttranscriptional regulation of gene expression of the colony-stimulating factors by interleukin-1 and fetal bovine serum in murine fibroblasts. Blood. 1991;78:658–665. [PubMed] [Google Scholar]
6. Fowlkes JL, Enghild JJ, Suzuki K, Nagase H. Matrix metalloproteinases degrade insulin-like growth factor-binding proein-3 in dermal fibroblast cultures. J Biol Chem. 1994;269:25742–25746.
7. Hou C., Miao Y., Wang X., Chen C., Lin B., Hu Z. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in the hair cycle. Exp. Ther. Med. 2016;12:231–237. doi: 10.3892/etm.2016.3319.
8. Kähäi/i VM, Saariallio-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. Exp Dermatol. 1997;6:199–213. doi: 10.1111/j.1600-0625.1997.tb00164.x.
9. Patterson BC, Sang QA. Angiostatin-converting en-zyme activities of human matrilysin (MMP-7) and gelatinase B/type IV collagenase (MMP-9) J Biol Chem. 1997;272:28823–28825. doi: 10.1074/jbc.272.46.28823. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Sharov AA, Schroeder M, Sharova TY, Mardaryev AN, Peters EM, Tobin DJ, Botchkarev VA. Matrix metalloproteinase-9 is involved in regulation of the hair canal formation. J Invest Dermatol. 2011;131:257–260. doi: 10.1038/jid.2010.279
11. Woessner JF., Jr Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. FASEB J. 1991;5:2145–2154. [PubMed] [Google Scholar]

------------------------------------------------------------

УДК 616.5-0,85:616.97

# ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Иноятова Н. Р., Сабиров У.Ю.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

*XULOSA*

***Maqsad.*** *Akne bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishni chaqiruvchi sitokinlar darajasini o'rganish.*

***Materiallar va usullar.*** *16 yoshdan 37 yoshgacha bo'lgan 73 nafar akne bilan kasallangan bemor tekshirildi, ulardan 43 nafari ayollar va 30 nafari - erkaklar. Kasallikning davomiyligi 1 yildan 12 yilgacha bo'lgan. Sarum sitokinlari (IL-4, IL-6, IL-10 va IL-17A) darajasi Elishay tomonidan o'rganildi.*

***Tadqiqot natijalari*** *shuni ko'rsatdiki, akne bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanishga qarshi va yallig'lanish chaqiruvchi sitokinlarning gipersekretsiyasi mavjud va o'zgarishlar kasallikning og'irligiga bog'liq. Xulosa. Yallig'lanishga qarshi vositachilar (IL-4, IL-10) darajasining oshishi fonida yallig'lanishga qarshi sitokin tizimining (IL-6, IL-17A) tarkibiy qismlarining ortiqcha sekretsiyasi to'g'risida olingan ma'lumotlar yallig'lanishga qarshi vositachilarning faollashishini ko'rsatadi. Immune tizimining yallig'lanish reaktsiyasi.*

***Kalit so'zlar:*** *akne, akne immunopatogenezi, yallig'lanishga qarshi sitokinlar, interleykinlar.*

*SUMMARY*

***Objective*** *- to study the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with acne.*

***Material and methods****. Seventy-three patients with acne aged from 16 to 37 years, including 43 females and 30 males, were examined. The duration of the disease ranged from 1 to 12 years. We studied the levels of serum cytokines (IL-4, IL-6, IL-10 and IL-17A) by ELISA method.*

***The results*** *of the study showed that patients with acne marked hypersecretion of both proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, the changes depending on the severity of the disease.*

***Conclusions****. The findings on excessive secretion of proinflammatory cytokine system components (IL-6, IL-17A) on the background of increased values of anti-inflammatory mediators (IL-4, IL-10) testify to an activation of the immune system inflammatory response.*

***Keywords****: acne disease, immunopathogenesis of acne, proinflammatory cytokines, interleukins.*

Угревая болезнь (вульгарные угри, акне) – хроническое рецидивирующе воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов с генетической предрасположенностью к ее возникновению и обязательным сопровождением сопутствующей патологии [1–5]. Угри чаще возникают на лице, а также верхней части спины, груди, там, где больше всего сальных желез (так называемых себорейных зонах). Патогенетическое значение в развитии угревой болезни (УБ) отводится совокупности генетических и экзогенных факторов, включающих гиперандрогению, фолликуллярный гиперкератоз, гиперсекрецию кожного сала и колонизацию кожи и сально-волосяных фолликулов (СВФ) Propionibacterium acnes [1,6,7,8]. Избыток P. acnes индуцирует фолликуллярный гиперкератоз, гиперпродукцию кожного сала и воспалительную реакцию с секрецией провоспалительных цитокинов и активацией врожденного иммунитета. Эти факторы приводят к активации специфического в отношении P. acnes адаптивного иммунного ответа. С другой стороны, независимый иммунитет против P. acnes опосредуется андрогенами и нейрогенными активаторами – цитокинами, вызывающими формирование высыпаний УБ [9,13,17].

Установлено, что замедленное разрешение воспалительных высыпаний при УБ обусловлено широкими возможностями P. acnes, стимулирующих выработку антител, гистаминоподобных вазоактивных пептидов, а также их резистентностью к нейтрофильному и моноцитарному фагоцитозу [10, 11,12,14,16]. Воспалительный процесс у пациентов с акне поддерживается полинуклеарными нейтрофилами, продуцирующими большое количество свободных радикалов, простагландинами, лейкотриеном В4 и комплементом [15,17,18,20]. При УБ антигены клеточной стенки P. acnes активируют систему комплемента и обеспечивают миграцию свободных радикалов, нейтрофилов, макрофагов в зону СВФ, в которой начинается продукция протеолитических ферментов, IL-1α, IL-1β и IL-8, TNF-γ, вызывающих дальнейшее развитие воспаления и выход содержимого железы в дерму, провоцируя «запуск» каскада механизмов заболевания [6, 14, 17, 18,19].

Однако данные ряда авторов о роли цитокиновой активности при УБ нередко являются противоречивыми. Вместе с тем уточнение этих аспектов позволит оптимизировать комплексное лечение профильных пациентов, в частности с использованием широкого спектра механизмов действия низкоинтенсивной лазерной и фотодинамической терапии [6, 19]. Из чего следует, что роль цитокинового статуса в патогенезе угревой болезни заслуживает пристального изучения. Это и определило цель исследования.

**Цель исследования** - изучить уровни про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с угревой болезнью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 73 пациента с угревой болезнью в возрасте от 16 до 37 лет, в том числе 43 женщин и 30 мужчины. Длительность заболевания составляла от 1 до 12 лет. Осмотр больных проводился при первичном обращении и ежемесячно на протяжении курса лечения. Контрольную группу составили 28 здоровых мужчин и женщин.

Лабораторные исследования проводили определением общего анализа крови, биохимических исследований и определения уровня сывороточных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-17А) иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Достоверность различий средних величин сравниваемых показателей оценивали по t -критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение анамнестических данных показало, что дебют заболеваемости у женщин приходился на 13 лет, у мужчин – на 16 лет. Среди лиц обоего пола преобладала возрастная группа 21-30 лет – 46,4%. Второе место занимала возрастная группа 14-20 лет. На третьем месте по встречаемости была возрастная группа 21-35 лет Минимальная встречаемость угревой болезни была в возрастных группах 30-35 лет. Распределение пациентов по классификации, предложенной Американской академией дерматологии в соответствии с учетом клинических признаков показало, что 1-я степень – наличие камедонов и до 10 папул наблюдалась у 30 (52,4%) обследованных пациентов; 2-я степень - комедоны, папулы, до 5 пустул была у 26 пациентов (38,2%) и 3-я степень - комедоны, папуло-пустулезная сыпь, до 5 узлов – была зафиксирована у 17,8% пациентов (12 человек).

При давности заболевания от 1 года до 2 лет женщины обращались к врачу в 2,8 раза чаще мужчин (73,5% против 26,5%), а при давности от 3 до 5 лет – в 1,8 раза чаще (64,7% против 35,3%) (рис.1). Установлено отсутствие достоверных отличий по полу при давности заболевания от 5 до 10 лет (48,6% и 51,4%) и старше 10 лет (45,6% и 54,4%).

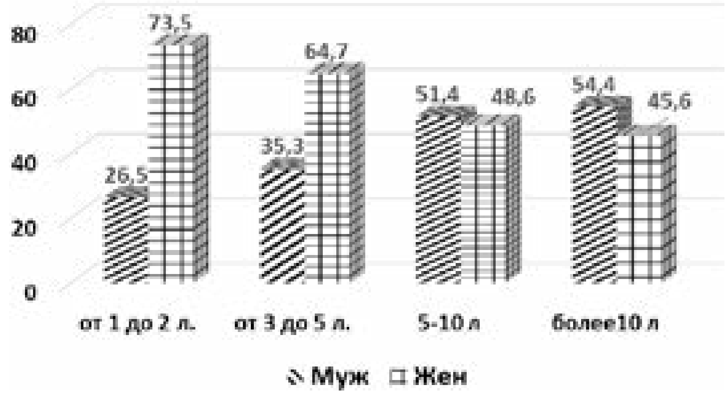


*Рис. 1.* Распределение больных с акне с учетом длительности заболевания и пола, %

Иными словами, давность заболевания до 5 лет преобладала у женщин в 2,8 раза (p<0,05). Отличия по полу при давности заболевания более 5 лет отсутствовали (p>0,05).

Акне относятся к группе мультифакториальных дерматозов, наследственная предрасположенность к данному заболеванию в целом по выборке выявлена у 25 (36,7%) больных. Изучена частота наследственной предрасположенности к акне с учетом пола. Регистрация наследственной предрасположенности у мужчин (52%) и женщин (48%) достоверно не отличалась (p>0,05). Более половины мужчин и женщин (56,9%) отметили наличие дерматоза у родственников первой линии родства.

Особый интерес представлял ретроспективный анализ предшествующей терапии больных с акне. Анализ этого фактора с учетом пола пациентов представлен на рисунке 2. Больные акне для лечения заболевания обращались к дерматологам, косметологам и лечились самостоятельно по совету друзей, родственников, сотрудников аптек. Значимую роль играла реклама в средствах массовой информации.

Интересно отметить, что число мужчин, ранее не получавших терапию, было достоверно в 4,7 раз больше, чем женщин (82,4% против 17,6%). Лечение у дерматолога (м – 22, 2% и ж – 77,8%), косметолога (м – 25,9% и ж – 74,1%), а также самолечение (м – 24,5% и ж – 75,5%) женщины практиковали чаще при соотношении 3,5 – 2,9 – 3,1, соответственно.

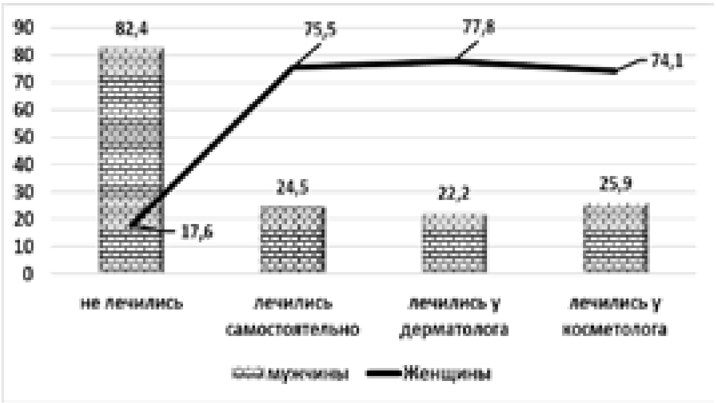


*Рис. 2.* Распределение больных с акне с учетом различных вариантов предшествующей терапии и полу.

Важным патогенетическим фактором угревой болезни является система цитокинов. В данном комплексном исследовании определяли количественные показатели одних из ключевых цитокинов – белков, участвующих в воспалении - ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-17А у пациентов с угревой болезнью в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Как известно, ИЛ-4 и ИЛ-10 относятся к противовоспалительным цитокинам, которые синтезируются Th-2 лимфоцитами и стимулируют гуморальный иммунный ответ [12,13]. В наших исследованиях при 1 степени УБ наблюдалась тенденция к повышению уровней противовоспалительных цитокинов (рис.3). Однако, 2-я степень УБ характеризовалась достоверным повышением в 2 раза, как ИЛ-4, так и ИЛ-10 (P<0,01). Анализ данных пациентов с 3-й степенью угревой болезни показал, что уровень ИЛ-4 был повышенным в 2,4 раза, составляя в среднем 15,2 ± 1,0 пг/мл (P<0,01). Необходимо отметить, что уровень ИЛ-4 в этой группе пациентов колебался от 10,4 до 21,7 пг/мл. Повышенный уровень ИЛ-4 свидетельствует о наличии островоспалительных изменений в участках кожного поражения.

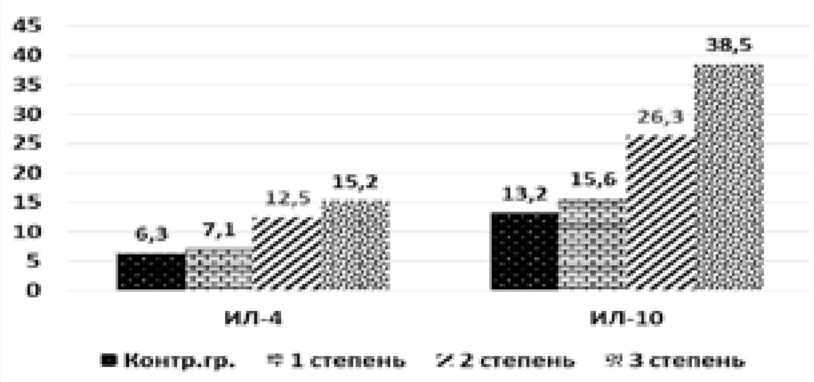


*Рис. 3.* Уровень противовоспалительных цитокинов у пациентов с угревой болезнью, (пг/мл).

При анализе результатов исследования уровня ИЛ-10 в зависимости от степени тяжести течения УБ при 1-й степени была выявлена тенденция к повышению относительно данных контрольной группы. Но у пациентов 2-й группы уровень ИЛ-10 был почти в 2 раза выше контрольных значений (P<0,01). Максимальное повышение уровня ИЛ-10 наблюдалось у пациентов 3-й группы - 38,5 ± 0,9 пг/мл против 13,2 ± 1,1пг/мл в контроле, (P<0,001). Основной функцией ИЛ-10 является защита ткани от повреждения при воспалении. Данный цитокин имеет иммунорегуляторные свойства и относится к числу противовоспалительных. Избыток его ведет к ослаблению противоинфекционной защиты вследствие снижения содержания антимикробных пептидов и свидетельствует о пролонгированной активации противовоспалительной системы, недостаточной для регресса клинических симптомов УБ [11].

Нами были также изучены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17 А (рис.4). При анализе результатов исследования ИЛ-6 было выявлено достоверное его повышение у пациентов УБ. Так, у пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное повышение со средним значением 16,3 ± 1,3 пг/мл против 11,8 ± 1,0 пг/мл (P<0,05).

Для пациентов со 2-й степенью угревой болезни было характерно повышение уровня ИЛ-6 в 2,4 раза (P<0,01). Резкое повышение ИЛ-6 наблюдалось у пациентов 3-й группы - 41,7 ± 1,2пг/мл, что более чем в 3,5 раза выше контрольных значений (P<0,001). По данным ряда авторов провоспалительные цитокины играют важную роль в инициации появления акне, а

IL-6 участвуют в стимуляции гиперсекреции себума [3].

ИЛ-17 относится к провоспалительным цитокинам и может вырабатываться многими клетками, однако наиболее выраженную продукцию обеспечивают Т-хелперы 17 типа (Th17) [9]. Одним из важнейших биологических эффектов ИЛ-17 является его способность запускать обширную тканевую реакцию, приводящую к миграции нейтрофилов в зону воспаления [12]. Как видно из приведенных данных на рис.4, уровень ИЛ-17 А повышен у всех больных УБ (P<0,01), однако максимальное значение зафиксировано у пациентов 3-й группы (P<0,001). По данным некоторых авторов установлено достоверное увеличение данного цитокина в сыворотке крови у больных акне [19]. При этом выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, которые в свою очередь обладают деструктивным потенциалом в воспалительном процессе.

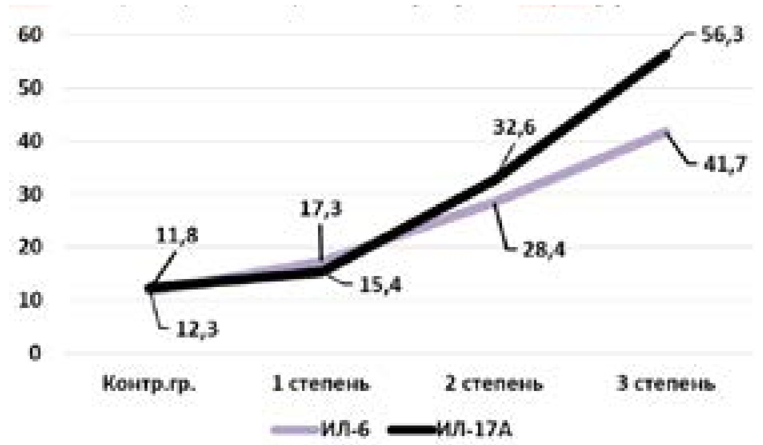


*Рис. 4.* Уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с угревой болезнью, (пг/мл).

По данным ряда авторов, угревая болезнь может быть Th17- опосредованным заболеванием. Результаты научных изысканий говорят о том, что P. acnes являются мощным индуктором Th17 и Th1. А в зоне угревого поражения кожи в дополнение к обнаруженным ИЛ-17А, Th1 и Th17- эффекторным цитокинам заметно повышено количество хемокиновых рецепторов. Результаты исследования некоторых авторов показали, что P. acnesспецифичные Th17 и Th17/Th1-клетки в периферической крови страдающих акне пациентов встречаются с достоверно большей частотой, чем у здоровых людей. Все это позволило авторам идентифицировать P. acnes-реагирующие клетки Th17/Th1 как ранее не описанную CD4+ субпопуляцию, участвующую в воспалительном процессе при акне [19,20].

Таким образом, полученные данные об избыточной секреции компонентов провоспалительной цитокиновой системы (ИЛ-6, ИЛ-17А) на фоне повышенных показателей противовоспалительных медиаторов (IL-4,

IL-10) свидетельствуют об активации воспалительной реакции иммунной системы. Причем, максимальные значения изученных цитокинов наблюдаются у пациентов с 3-й степенью угревой болезни. Следовательно, выраженность и характер цитокиновых нарушений сопряжены со степенью тяжести заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с угревой болезнью уровень провоспалительных цитокинов, как интерлейкина-6, так и интерлейкина-17А достоверно повышен с максимальным значением при 3 степени тяжести заболевания.

2. Для пациентов с угревой болезнью характерно повышение синтеза противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов.

3. Угревая болезнь является моделью иммуноопосредованного хронического воспалительного дерматоза с активацией про- и противовоспалительных цитокинов, что ведет к массивному системному воспалению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альбанова В.И., Забненкова О.В. L70. Угри: учебное пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 240 с
2. Беловол А.Н., Ткаченко С.Г., Кондрашова В.Б., Береговая А.А. Девиации жирового обмена при угревой болезни //Дерматологія та венерологія. 2011. № 3 (53). С. 7–11
3. Демина О.М., Потекаев Н.Н., Картелишев А.В. Иммуноцитокинетические аспекты патогенеза угревой болезни// Клиническая дерматология и венерология №6, 2015, С98-102
4. Иванов Д.В., Буданов С.В. Лечебная тактика при Acne Vulgaris // Клиническая дерматология и венерология. - 2007. – № 2. – С. 52–61.
5. Калюжна Л.Д., Слабкий Г.О., Горбенко О.В. Європейські рекомендації з лікування атопічного

дерматиту 2011 року: аналіз сучасних технологій топічної терапії // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2012. – № 2 (45). – С. 52–60.

6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии (учебник). – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 640 с.
7. Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. – М.: «Фирма Кавель», 2005.
8. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне : методическое пособие для врачей. – М., 2010.
9. Основы общей иммунологии: учеб. пособие для студентов мед вузов./Под ред. Ганковской Л.В., Намазовой-Барановой Л.С., Мешковой Р.Я. – М.: ПедиатрЪ, 2014. – 124 с.
10. Потекаев Н.Н., Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Акне (угревая болезнь): современный взгляд на проблему // Consilium medicum. – Прил.: Дерматология. – 2008. – № 1. – С. 12–16.
11. Самцов. А.В. Акне и акнеформные дерматозы. – М., 2009.Bowe W. et al. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – P.222–230.
12. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2018. - 512 с
13. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 748 с.
14. Agak G.W., Qin M., Nobe J., Kim M.H., Krutzik S.R., Tristan G.R., Elashoff D., Garban H.J., Kim J. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated vitamin A and vitamin D. J. Invest. Dermatol., 2014, vol. 134, iss. 2,p. 366–373. doi: 10.1038/jid.2013.334
15. Capitanio B., Sinagra J.L., Ottaviani M. et al. Acne and smoking // Dermatoendocrinol. – 2009. – Vol. 1. – P.129–135.
16. Colleir Ch., Haper J., Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // J. Am. Acad. Dermatol. – 2008. – Vol. 58. – P.56.Danby F.W. Nutrition and acne // Clin. Dermatol. – 2010. – Vol. 28(6). – P. 598–604. Del Rosso J.Q., Bikowski J., Baum E. Prevalence of truncal acne vulgaris: a population study based on private practice experience // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – Vol. 56. – AB3.
17. Dumont-Wallon G., Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years // Presse Med. – 2008. – Vol.37. – P. 585–591.
18. Dreno B., Layton A., Zouboulis C., Lopez-Estebaranz J.L., Zalewska-Janovska A., Bagatin E., Zampeli V.A., Yutskovskaya Y., Harper J.C. Adult female acne: a new paradigm. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2013, vol. 27, pp. 1063–1070. doi: 10.1111/jdv.12061
19. Kelhälä H.-L., Palatsi R., Fihrquist N., Lehtimäki S., Väyrynen J.P., Kallioinen M., Kubin M.E., Greco D., Tasanen K., Alenius H., Bertino B., Carvalan I., Mehul B., Deret S., Reiniche P., Martel P., Marty C., Voegel S., Lauerma A. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. PLoS One, 2014, vol. 9, iss. 8: e105238. doi:10.1371/journal.pone.0105238
20. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., Contassot E., French L.E. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J. Invest. Dermatol., 2015, vol. 135, no. 1, pp. 110–118. doi: 10.1038/jid.2014.290
21. Isard O., Knol A.C., Aries M.F. et al. Proprionibacterium acnes activates the IGF–1 / IGF–1R system in the epidermis and induces keratinocytes proliferation // J. Invest. Dermatol. – 2011. – Vol. 131. – P. 59–66.
22. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin–like growth factor–1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // Exp. Dermatol. – 2009. – Vol. 18(10). – P. 833–841.
23. Preneau S., Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? // JEADV, 2011.Rivera R., Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age // Actas Dermosifiliogr. – 2009. – Vol. 100. – P. 33–37.

------------------------------------------------------------

**УДК:616.056.3:616.53-002.282-036.17:616.15-074**

# *ИЗУЧЕНИЕ МАРКЁРОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА*

Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. , Есионова Е.В., Ташматова З.У.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

*ХУЛОСА*

*Охирги йилларда юз терисининг яллиғланиш касалликларининг кенг тарқалиб бораётганлиги кузатилмоқда. Илмий тадқиқотлар асосида тизимли инфекцияда прокальцитониннинг зарарли ва шу билан бирга инфекциянинг эрадикацияланиши медиатор сифатида таъкидланмоқда.*

***Тадқиқот мақсади:*** *розацеа билан касалланган беморларнинг қон зардобида прокальцитонин миқдорини аниқлаш.*

***Материал ва усуллар.*** *Розацеа билан касалланган 64 нафар беморлар текширилди. Барча беморларда клиник, микробиологик ва ИФА текширишлари ўтказилди.*

***Тадқиқот натижалари.*** *Розацеа билан касалланган беморларнинг қон зардобида прокальцитонин миқдорини 1,6 ва 2 баробарга ошиши кузатилди. Бундай ҳолатни касалликнинг узоқ вақт давомида кечишида теридаги патологик ўчоқларда шартли-патоген микроорганизмларини юқори даражада колонизацияланиш ҳолати ҳамда уларнинг эндотоксин оқсилларини таъсири билан боғлиқлигини қайд этиш мумкин.*

***Хулоса.*** *Розацеа касаллигининг оғир шаклларида беморларнинг қон зардобида прокальцитонин миқдорининг ошиши қайд этилди.*

***Калит сўзлар:*** *розацеа, прокальцитонин, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis.*

*SUMMARY*

*Recently, there has been an increase in facial inflammatory allergic diseases with the addition of opportunistic infections due to bacterial and fungal infections. Scientific studies have proven the role of procalcitonin as a mediator of the harmful effect of systemic infection, which subsequently determined its role in the evaluation and eradication of infection.*

***The aim of the study*** *was to assess the state of procalcitonin in the blood serum of patients with atopic dermatitis and rosacea.*

***Research methods.*** *64 patients with rosacea were examined. All patients underwent clinical, microbiological and ELISA studies.*

***Research results.*** *Determining the level of procalcitonin in patients with rosacea tends to increase by 1.6 and 2 times in proportion to the duration of the disease. This pattern can be explained by the fact that with a long course of AD and rosacea in patients, high colonization of opportunistic microflora was noted in the lesions, endotoxins and other waste products of which could increase the level of procalcitonin.*

***Conclusion:*** *in patients with rosacea, there is an increase in the level of procalcitonin in the blood serum, which tends to increase in proportion to the age of the patients and the duration of the disease.*

***Keywords:*** *rosacea, procalcitonin, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*

Прокальцитонин представляет собой белок, состоящий из 116 аминокислот, и является предшественником кальцитонина [1,2]. Впервые прокальцитонин был описан в качестве маркера бактериальной инфекции в 1993 г., когда данный показатель был выявлен у больных тиреоидными заболеваниями.

Учеными был обнаружен высокий уровень прокальцитонина (6–53 нг/мл) у больных тяжелыми инвазивными бактериальными инфекциями по сравнению с больными легкими локальными бактериальными или вирусными инфекциями, у которых уровень прокальцитонина составил 0,1-0,15 нг/мл. Также учеными было отмечено резкое снижение прокальцитонина во время антибиотикотерапии, на основе чего они предположили, что повышенный уровень прокальцитонина во время бактериальных септических состояний коррелирует с тяжестью микробиологической инвазии[3].

Несколько других исследований продемонстрировали прокальцитонин как медиатор вредоносного эффекта системной инфекции, что в последующем определило его роль в оценке и эрадикации инфекции [4,5].

**Целью исследования** явилось оценка состояния прокальцитонина у больных розацеа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 67 больных с розацеа в возрасте от 38 до 57 лет. По клинической форме среди 64 обследованных у 27 больных была эритематозно-телеангиэктатическая форма, у 19 папулёзно-пустулёзная и у 18 больных абсцедирующая форма розацеа.

Диагноз «Розацеа» у больных был верифицирован на основании классификации национального общества розацеа США (2004).

Контрольную группу составили практически здоровые лица аналогичного пола и возраста в количестве 23 человек.

Уровень прокальцитонина до и после лечения был определен всем больным методом ИФА.

С целью изучения микробиологического статуса кожи у больных с различными клиническими формами аллергодерматозов были проведены бактериологические исследования кожи в очагах поражения и молекулярно-генетический анализ генотипов метициллинрезистентного *Staphylococcus* aureus. Микробиологические исследования характеризовались бактериоскопическими и культуральными исследованиями чешуек кожи из очагов поражения у больных аллергодерматозами. Для культуральных исследований использовали 5% кровяной агар, среда Эндо, Клиглера, а также солевой агар с добавлением манита и была проведена инкубация в термостате при 36,8 °С градуса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В группе больных и контрольной группе среднее значение уровня прокальцитонина до и после лечения не имело статистически достоверных различий.

*Таблица 1*

**Показатель уровня прокальцитонина в сыворотке крови у больных розацеа (M±м)**

| Группа | Прокальцитонин (нг/мл) |
|---|---|
| | До лечения |
| Основная группа (n=64) | 0,18±0,03* |
| Контрольная группа (n=23) | 0,1009±0,0003 |

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к здоровым лицам (p<0,05) ** - показатель достоверности по отношению после лечения.

Согласно данным [6,7], уровень прокальцитонина рассматривается как высоко чувствительный биомаркер бактериальной инфекции, предлагаемый хирургами для лечения генерализованной инвазивной бактериальной инфекции.

Поэтому, на наш взгляд, значительного повышения уровня прокальцитонина у данных больных отмечено не было.

Однако учитывая осложненные и тяжелые формы розацеа, которые требуют назначения системной антибактериальной терапии, нам представился интерес изучить вариацию уровня прокальцитонина у данных групп больных. Учитывая данные отечественных и зарубежных авторов, у больных розацеа доминантными видами в посеве являлись–Staphylococcus aureus [9-12]. При этом показатели обсемененности значительно превышали показатели здоровых лиц.

Так, микробиологические исследования очагов поражения кожи у обследованных больных показали повышенную высеваемость st. aureus – в 57,7 % (у 26 из 45) и St. Saprophyticus - 31,1% (14) в группе больных розацеа.

Полученные результаты свидетельствует о том, что у больных розацеа отмечается рост условно-патогенной флоры на коже, что обуславливает бактериальную контаминацию, участвующее в обострении кожного процесса.

Анализ степени колонизации условно-патогенной флоры выявило высокую обсемененность микробиоты в очагах поражения у обследованных больных (таблица 2).

*Таблица 2*

**Характер колонизации Staphylococcusspp. у обследованных больных (КОЕ/см²)**

| Группа | St. aureus | St. epidermidis | St. saprophyticus | St. Haemoliticus |
|---|---|---|---|---|
| Основная группа n=64 | 96,3±0,4* | 51,2±0,9* | 46,1±1,4 | 48,2±0,4 |
| Контрольная группа, n=23 | 3,1± 0,2 | 6,6±0,4 | | |

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц (P < 0,05).

Как видно из таблицы, у обследованных больных на коже очагов поражения отмечается повышенная колонизация стафилакокковой флоры, что статистически достоверно отличался от показателей контрольной здоровых лиц (P <0,05).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных на коже очагов поражения во время обострения заболевания отмечается повышенная колонизация условно-патогенных микроорганизмов, что может явиться одним из провоцирующих факторов в развитии не только обострений, но и осложнений основного кожного процесса вторичной инфекцией.

Анализ корреляционной связи степени колонизации со степенью тяжести клинического течения заболеваний имел вариабельный характер.

Так результаты исследования показали, что при легкой степени тяжести обсемененность St. aureus имел статистическую корреляционную связь r= +0,5 и r=+0,4 у больных розацеа (P<0,05), St. epidermidis обратную достоверную корреляционную связь - в группе больных розацеа (r=-0,5) (P<0,05).

Учитывая вариабельность возрастного состава исследуемых групп, нами был проанализирован уровень прокальцитонина с учетом возрастных особенностей (таб.3). С возрастом у больных основной группы отмечена незначительная тенденция к повышению уровня прокальцитонина. Так у больных свыше 50 лет уровень прокальцитонина был увеличен в 1,8 раз по сравнению с группой детского и молодого возраста. Данное явление, возможно, связано с наличием сопутствующей патологии, которая угнетает иммунные механизмы регуляции, подавляющие ответ на бактериальные агенты. В основной группе отмечена тенденция: с увеличением возраста больных уровень прокальцитонина повышается с 0,1±0,01 до 0,18±0,009нг/мл, что также можно объяснить увеличением сопутствующей патологией и снижением иммунных реакций организма.

На наш взгляд, такая закономерность может быть объяснена тем, что при длительном течении заболевания розацеа у больных была отмечена на очагах поражения высокая колонизация условно-патогенной микрофлоры, эндотоксины и другие продукты жизнедеятельности которых могли повышать уровень прокальцитонина. На основании чего можно рассматривать прокальцитонин как один из возможных маркеров высокой обсемененности Micrococcaceaeбиосубстратов, в частности кожи, в комплексной диагностике заболеваний, чтобы использовать для оценки проводимой терапии.

*Таблица 3*

**Уровень прокальцитонина у больных розацеа в различных возрастных группах (нг/мл)**

| Возраст больных | 18-30 лет | | 31-50лет | | свыше 50 лет | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n=19 | | n=31 | | n=14 | |
| Прокальцитонин (нг/мл) | 0,1±0,01 | - | 0,11±0,009 | 0,1±0,01 | 0,2±0,006 | 0,18±0,009 |

На основании полученных данных, определение прокальцитонина возможно в качестве комплексной диагностики больных среднего и пожилого возраста с осложненными формами розацеа, требующих назначения антибиотиков системного действия.

## ВЫВОД

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных розацеа с тяжелой степенью тяжести отмечается повышение уровня прокальцитонина в сыворотке больных в 1,6- 2 раза, обусловленное с высокой обсемененностью условно-патогенной флорой и давности заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова О.А., Агафонова Е.В., Круглова Л.С. Коморбидность при розацеа. Госпитальная медицина: наука и практика.– 2018.– Т. 1 (№ 1).– С. 23–29.
2. Wiedermann FJ, Kaneider N, Egger P, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. Critical care medicine. 2002;30(5): 1112–1117.
3. Hayran, Y.; Lay, I.; Mocan, M.C.; Bozduman, T.; Ersoy-Evans, S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. J. Am. Acad. Dermatol. 2019, 81, 348–354. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Lee HJ, Hong YJ, Kim M. Angiogenesis in Chronic Inflammatory Skin Disorders. Int J Mol Sci. 2021 Nov 7;22(21):12035. doi: 10.3390/ijms222112035. PMID: 34769465; PMCID: PMC8584589
5. Шибаева Е.В., Пышкина Е.В. Наружная терапя инфицированных дерматозов: адекватный подход к выбору препарата. Эффективная фармакотерапия (дерматовенерология и дерматокосметология) – 2012. №4. – с.3-7.
6. Massimo Sartelli, Luca Ansaloni, Michele Bartoletti, Fausto Catena, Maurizio Cardi, Francesco Cortese, Francesco Di Marzo, Federico Pea, Mario Plebani, Gian Maria Rossolini, Gabriele Sganga, Bruno Viaggi. The role of procalcitonin in reducing antibiotics across the surgical pathway. World J Emerg Surg. 2021 Mar 24;16(1):15. doi: 10.1186/s13017-021-00357-0
7. Bachar Hamade and David T. Procalcitonin: Where Are We Now? Huang Crit. Care Clin. 2020 Jan; 36(1): 23-40. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.003.
8. uRi Woo, Se Hoon Lee, Sang Hyun Cho, Jeong Deuk Lee, and Hei Sung Kim. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics. J Clin Med. 2020 Jan; 9(1): 185. doi: 10.3390/jcm9010185.
9. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Мирзакулова Ш.Н., Алимухамедова Ю.А. Клинико- и микробиологическая характеристика течения атопического дерматита в условиях жаркого климата. Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения», г. Санкт-Петербург, 2022 г., с.118-119.
10. Zollner TM, Wichelhaus TA, Hartung A, et al. Colonization with superantigen – producing Staphylococcus aureus is associated with increased severity of atopic dermatitis. ClinExp Allergy. 2000;30:994–1000.
11. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, et al. Evidence for a disease – promoting effect of Staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. J Allergy ClinImmunol. 2000;105:81–9.
12. Hon KL, Lam MC, Leung TF, et al. Clinical features associated with nasal Staphylococcus aureus colonisation in Chinese children with moderate-to-severe atopic dermatitis. Ann Acad Med Singapore. 2005;34:602–5.

**УДК: 616.53-002.25:575-07(575.1)**

# *К РЕЗУЛЬТАТАМ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА IIE 105VAL ГЕНА GSTP1 У БОЛЬНЫХ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ*

Сабиров У.Ю, Иноятова Н.Р. , Мавлянова Ш.З.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

## *ХУЛОСА*

*Ўсмирлар ва ёшлар орасида хуснбузар касаллигининг оғир шаклларининг тобора ривожланиши ушбу дерматознинг патогенетик механизмларини чуқурроқ ўрганишнинг долзарблигини билдиради.*

***Тадқиқот мақсади.** Хуснбузар касаллигининг ривожланиш механизмида ксенобиотиклар биотрансформацияланиш ферментлари IIe 105Val GSTP1 (rs1695) генини аллелик вариантларини ва полиморфизм ассоциациясини аниқлаш.*

***Тадқиқот материаллари ва усуллари.** Ёши 14дан 36 гача бўлган хуснбузарли 80 нафар беморлар текширилди. Уларда клиник, инструментал, молекуляр-генетик ва статистик текширишлар ўтказилди. Назорат гуруҳини 37 нафар тери касаллигига дучор бўлмаган соғлом шахслар ташкил этди.*

***Тадқиқот натижалари.** Молекуляр-генетик тадқиқот ишлари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ беморларда GSTP1 генининг маъқул A/A генотиплари 87,5% (70/80) ҳолатда, назорат гуруҳда эса – 97,5% (36/37) да қайд этилди (χ2=2,85;P<0,24; OR=0,19; 95% CI 0,02- 1,58). GSTP1 генининг A/G гетерозиготли генотипи эса назорат гуруҳда 2,7% (1/37) ни ташкил этган бўлса, асосий гуруҳ хуснбузар беморларда - 12,5% (10/80) да қайд этилди, ва бу ҳолат соғломларга нисбатан 4,6 маротабагача юқори кўрсаткични билдирди (χ2=2,85; P<0,24; OR=5,14; 95% CI 0,63 - 41,7).*

***Хулоса.** Олинган натижалар шуни кўрсатдики, IIe 105 Val GSTP1 генининг G аллели ва A/G генотиплари полиморфизми ўзбек популяциясидаги хуснбузарли беморларда касалликнинг оғир даражасини ривожланишида хавф маркери бўлиши мумкинлигини кўрсатмади (χ2=2,8; P<0,1; OR=4,8; 95% CI 0,61 - 38,7).*

***Калит сўзлар:** хуснбузар касаллиги, ксенобиотиклар биотрансформацияси ферментининг генлари, детоксикацияланишни II фазаси, генлар полиморфизми.*

## *SUMMARY*

*The steady growth of acne among adolescents and young people, the development of severe resistant forms of the incidence determine the relevance of a deeper study of the pathogenetic mechanisms of the development of dermatosis.*

***The aim of our research** was to study the allelic variants and the association of polymorphism of the genotypes of the polymorphic variant IIe 105Val of the GSTP1 gene (rs1695) of the xenobiotic biotransformation enzyme in the mechanism of acne formation.*

***Material and research methods.** We examined 80 patients with acne aged 14 to 36 years. All patients underwent clinical, instrumental, molecular genetic and statistical studies. The control group consisted of 37 healthy individuals without skin pathology.*

***Research results.** The results of molecular genetic studies of the association of polymorphism of functional homozygous A/A genotypes of the GSTP1 gene showed detectability in 87.5% of cases (70/80), while in the control group this genotype was determined in 97.5% of cases (36/37), respectively. (χ2=2.85; P<0.24; OR=0.19; 95% CI 0.02-1.58). The heterozygous genotype A/G of the GSTP1 gene in the control group was determined in 2.7% of cases (1/37), and in the main group of patients with UB - 12.5% of cases (10/80), which is 4.6 times higher than in healthy people persons. (χ2=2.85; P<0.24; OR=5.14; 95% CI 0.63-41.7)*

***Conclusion.** Analysis of the obtained results indicates that the G allele and heterozygous genotypes of the IIe 105 Val polymorphism of the GSTP1 gene are not significant markers of an increased risk of developing severe acne in patients of the Uzbek population. (χ2=2.8; P<0.1; OR=4.8; 95% CI 0.61-38.7)*

***Keywords:** acne disease, xenobiotic biotransformation enzyme genes, genes of the second phase of detoxification, gene polymorphism*

Неуклонный рост угревой болезни среди подростков и молодых лиц, развитие тяжелых резистентных форм заболеваемости обуславливают актуальность более глубокого изучения патогенетических механизмов развития дерматоза.

В последнее время особое внимание уделяется геномным и протеомным исследованиям по изучению генетико-биохимических полиморфных систем и взаимосвязи отдельных аллельных вариантов генов с различными патологическими процессами, а также с интенсивностью протекания биохимических реакций и т.д. [Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В. 2018; Каримов Х.Я. и др., 2017; Амромина А.М., Ситников И.А., и др.2021].

В этом плане исследования генов глутатион-S-трансферазы - GST, кодирующие ферменты второй фазы биотрансформации ксенобиотиков представляет большой интерес. Так как эти ферменты отвечают за биотрансформацию поступающих в организм химических, биологических агентов, лекарственных средств, и т.д. Особое внимание уделяется ферменту второй фазы детоксикации глютатион-трансферазе - продукту гена GSTP1. Полиморфизм гена GSTP1 обусловлен заменой нуклеотидов в положениях 313 и 341, что приводит к появлению трех функционально различных форм фермента GSTP1*a, *b, *c.

Целью наших исследований явилось исследования аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов полиморфного варианта Ile 105Val гена GSTP1 (rs1695) фермента биотрансформации ксенобиотика в механизме формирования угревой болезни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом и предметом исследования явились 80 больных в возрасте от 14 до 36 лет с угревой болезнью (УБ), образцы ДНК больных и здоровых доноров.

Среди 80 больных 45 (56,3%)– составили женского пола и 35 (43,7%) – мужского. Диагноз у всех больных подтвержден результатами клинического обследования (дерматоскопия). Контрольную группу составили 37 здоровых лиц без кожной патологии соответствующего возраста.

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов (ДНК) выполняли на базе ООО “GENO-TEXNOLOGIYA” согласно научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и здоровых лиц , полиморфизм гена GSTP1 rs1695.

Генотипирование полиморфизма гена GSTP1 (Ile 105 Val ) проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f)вычисляли по формуле:f=n/2N и f=n/N, где n – встречаемость варианта (аллеля и генотипа) , N – объем выборки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 80 больных угревой болезнью (УБ) в возрасте 14-18 лет составили – 31 (38,7%) , 19-30 лет – 42 (52,5%) и старше 31 лет - 7 , что составило 8,7% соответственно. Согласно классификации G. Plewig, M. A. и Kligman (1993, 2000) среди 80 больных УБ комедональная форма диагностирована – у 43 (53,7%), папуло-пустулезная – у 31 (38,7%) и узловатая – у 6 (7,5%) больных. По степени тяжести заболевания I степень – диагностирована – у 14 (17,5%), II – средняя – у 43 (53,7%) и III степень тяжести – у 23 (28,7%).

Информация о генных последовательностях и структуре праймеров была получена с учётом оригинального литературного источника [5] и в GeneBank.

Характеристика генетического маркера и последовательность синтезированных олигопраймеров приведены в таблице 1.

*Таблица 1*

**Последовательность олигонуклеотидных праймеров, использованных для проведения ПЦР**

| № | Ген, локализация | Полиморфизм | Структура олигопраймеров |
|---|---|---|---|
| 1 | GSTP1 (11.g13) | детекция | 5’-ACCAGGGCTCTATGGCCAA-<br>5’-TGACCCGAGAAGAACGGGT-3’, ‘ |

Нами исследованы особенности распределения полиморфизма Ile 105 Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1 у больных угревой болезнью (таблица 2).

Анализ выявляемости аллельных вариантов гена GSTP1 в основной группе больных УБ показало, среди 160 образцов ДНК у 80 больных УБ в 93,7% (150/160) случаев выявило наличие нормального аллеля A, а в контрольной группе - 98,6% (73/74) соответственно. (χ2=2.7;P<0.1;OR=0.21;95%CI 0.03- 1,64), что в 1,1 раз превышал показателей основной группы. Нефункциональный аллель G гена GSTP1 в контрольной группе составил 1,4% (1/37), тогда как в основной группе данный аллель составил - 6,3% (10/160) соответственно, что в 4,5 раз превышал показателей контрольной группы. (χ2=2.7;P<0.1;OR=4.8;95%CI 0.61- 38,7) Однако, полученные данные имели статистически не достоверный характер. (P>0.05)

*Таблица 2*

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 в группах больных и контроля**

| № | Группа | Частота аллелей | | | | Частота распределения генотипов | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | A | | G | | A\A | | A/G | | G/G | |
| | | *n | % | *n | % | n | % | n | % | n | % |
| 1. | Основная группа n=80 (160) | 150 | 93.7 | 10 | 6,3 | 70 | 87,5 | 10 | 12.5 | | |
| 2. | Контр. группа n=37 (74) | 73 | 98,6 | 1 | 1.4 | 36 | 97,3 | 1 | 2,7 | | |

n –число обследованных пациентов; *n - число исследованных аллелей

Результаты молекулярно-генетических исследований ассоциации полиморфизма функциональных гомозиготных генотипов A/A гена GSTP1 показали выявляемость в 87,5% случаев (70/80) , тогда как в контрольной группе данный генотип определялся в 97,5% случаев (36/37) соответственно. (χ2=2.85;P<0.24;OR=0.19;95%CI 0.02- 1,58). Гетерозиготный генотип A/G гена GSTP1 в контрольной группе определился в 2,7% случаев (1/37), а в основной группе больных УБ - 12,5% случаев (10/80), что в 4,6 раз превышал показателей здоровых лиц. (χ2=2.85;P<0.24;OR=5.14;95%CI 0.63- 41,7).

В наших исследованиях у больных УБ мутантный гомозиготный генотип G/G гена GSTP1 не выявлялся. (χ2=2.85;P<0.24;OR=0.47;95%CI 0.01- 23,9).

*Таблица 3*

**Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 в основной и контрольной группах**

| Аллели и генотипы | Количество обследованных аллелей и генотипов | | Статистическое различие |
|---|---|---|---|
| | Основная группа | Контроль | |
| Аллель A | 150 | 73 | $\chi^2$=2.7;P<0.1;OR=4.8;95%CI 0.61- 38,7 |
| Аллель G | 10 | 1 | |
| Генотип A/A | 70 | 36 | $\chi^2$=2.85;P<0.24;OR=0.19;95%CI0.02- 1,58 |
| Генотип A/G | 10 | 1 | $\chi^2$=2.85;P<0.24;OR=5.14;95%CI 0.63- 41,7 |
| Генотип **G/G** | 0 | 0 | $\chi^2$=2.85;P<0.24;OR=0.47;95%CI 0.01- 23,9 |

Таким образом, данные нашего исследования показали отсутствия связи неблагоприятного вариантного аллеля « G » полиморфизма генотипических вариантов полиморфизма гена GSTP1 , приводящего к замене A на G в положении 105 аминокислотной последовательности с развитием угревой болезни не достоверная. Мутантный аллель G и гетерозиготный вариант A/G гена GSTP1 не является генетической детерминантой, определяющей формирование угревой болезни, а носительство генотипа аллельного варианта G – не является фактором предрасположенности к развитию данной патологии, несмотря на то, что риск OR составил 5,14. (OR=5,14).

При этом отмечается слабая тенденция к увеличению частоты генотипа A/G полиморфизма гена GSTP1 в группе больных с УБ по сравнению с контрольной группой.

Согласно рассчитанному OR, риск формирования у носителей неблагоприятного A/G генотипа составляет 4,5 раза выше, чем у не носителей данного генотипа т.е., различия между этими подгруппами оказались близкими к уровню статистической значимости (χ2=2.85;P<0.24;OR=5.14;95%CI 0.63- 41,7).

*Таблица 4*

**Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 в основной группе больных угревой болезнью**

| Генотипы | частота генотипов | | $\chi^2$ | P |
|---|---|---|---|---|
| | Наблюдаемая | ожидаемая | | |
| **A\A** | 87,5 | 60,6 | 0,879 | 0,8 |
| **A/G** | 12,5 | 34,5 | 0,117 | |
| **G/G** | - | 4,9 | 0,004 | |
| Всего | 100,00 | 100,00 | 0,05 | |

Как следует из таблицы 4, показатели частоты распределения генотипов по РХВ полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 в основной группе больных УБ показали, что наблюдаемая частота генотипов. A/A встречалось в 87,5%, гетерозиготные генотипы A/G – 12,5% и гомозиготные – G/G – 0 соответственно, тогда как ожидаемая частота генотипов группы A/A и гетерозиготная - встречали 60,6% и 34,5% соответственно, а мутантные гомозиготные генотипы G/G – в ожидаемых частот составили 4,9% случаев.

Тогда как в группе контроле, наблюдаемая и ожидаемая частота гетерозиготных генотипов A/G встречалась в 2,7% и 34,5% случаев, а гомозиготные не функциональные генотипы G/G в ожидаемых частот составили – в 4,9% соответственно. (таблица 5).

*Таблица 5*

**Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 в группе контроля:**

| Генотипы | частота генотипов | | $\chi^2$ | P |
|---|---|---|---|---|
| | Наблюдаемая | ожидаемая | | |
| A\A | 97,3 | 60,6 | 0,973 | 1 |
| A/G | 2,7 | 34,5 | 0,027 | |
| G/G | 0 | 4,9 | 0,00 | |
| Всего | 100,00 | 100,00 | 0 | |

Анализ результатов исследования свидетельствует о том, что у больных УБ частота наблюдаемой гетерозиготности полиморфизма Iie 105 Val гена GSTP1 составила 34,5%, что не отличалась от показателей контрольной группы, а частота ожидаемой гетерозиготности составила 4,9% в обеих группах. (P > 0,05). Полученные данные не имели статистически достоверный характер. (P >0,05)

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 в группе больных и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой гетерозиготности в основной и контрольной группах больных (34,5 % соответственно.). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах ожидаемых гетерозигот, а не рассчитанных фактически гетерозигот.

Таким образом, аллель G и гетерозиготные генотипы полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 не являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелой степени угревой болезни у больных узбекской популяции. (χ2=2.8;P<0.1;OR=4.8;95%CI 0.61- 38,7)

ВЫВОДЫ

1. Ассоциация полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 с риском развития угревой болезни недостоверная. (χ2=2.7;P<0.1;OR=4.8;95%CI 0.61- 38,7)

2. Анализ молекулярно-генетических исследований показывает о том, что функционально неблагоприятный аллель G и генотип A/G полиморфизма IIe 105 Val гена GSTP1 не являются значимыми детерминантами повышенного риска развития угревой болезни у больных узбекской популяции. (χ2<2.8; P>0.05).

ЛИТЕРАТУРА

1. Амромина А.М., Ситников И.А., Шаихова Д.Р. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021; 100(12): 1385-1390. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-12-1385-1390
2. Анализ полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз T1, M1 и P1 у больных раком предстательной железы / Н. А. Давыдова, А. И. Дмитриева, Н. В. Севостьянова и др. // «XI Российский онкологический конгресс»: материалы конгресса. – М., 2007. – С. 224.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Учебник. 3-е изд. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.-480 с.
4. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю.и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. / Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан»,2016 – 352 с.
5. Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Гулямова Г.Ш., Муллаханов Ж.Б., Юнусова З.С. Роль генов ферментов ксенобиотиков в механизмах формирования аллергодерматозов // Медицинский журнал Узбекистана. –Ташкент. –2017. –№2. –С.11-15. (14.00.11, №8).
6. Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Гулямова Г.Ш., Атаджанов Ш.Ю., Джаббаров М.М. Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития тяжелых форм аллергодерматозов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. –2017. –№2. –С.39-40.
7. Молокова А.В., Казначеева Л.Ф., Сафронова О.Г., Ляпунова А.А., Вавилин В.А. Особенности течения атопического дерматита и соче-танных форм аллергии у детей в зависимости от генотипов глутатион-S-трансфераз T1, M1 и P1. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. Available at: https://lib.nsu.ru/xmlui/handle/nsu/1478
8. Попова С.Н., Сломинский П.А., Галушкин С.Н. и др. Полиморфизм глутатион-8-трансфераз M1 и T1 в ряде популяций России // Генетика. 2002. Т. 3 s, № 2. С. 2S1-2S4.
9. Сальникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В. и соавт. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. Общая реаниматология. 2008; 4(6): 9-15. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-6-9
10. Ding X., Kaminsky L.S. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2003. - Vol.43. - P. 149-173.
11. Gambaro G., Anglani F., D’Angel A. Association studies of genetic polymorphisms and complex disease // Lancet. 2000. - Vol.355. - P.308-311.
12. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2005. - Vol.45. - P.51-88.
13. Yan J., Xie L.M., Shen G.F., et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism confer susceptibility to oral cancer: a meta-analysis. [Article in Chinese] // Shaghai Kou Qiang Yi Xue. – 2014, Aug. – 23(4). – P.498-504.

УДК 616-006.059-085.14

# ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ АЛАНТА© В ПРОГРАММУ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Наврузов С.Н. , Наврузов Б.С., Шодиев А.С., Чориев Х.Х., Лутфиллаев О.К.
Клиника" YANGI HAYOT" Ташкент

*XULOSA*

***Dolzarbligi.*** *Kolorektal jarrohlik amaliyotlari gomeostaz va yallig'lanish asoratlari yuqori xavfni tug'diradi. Tadqiqot maqsadi. Alanta© bilan parenteral oziqlantirish birga qo'llanilishini amaliyotdan keying asoratlary uzaga chiqishiga ta'siri va ularning natijalari bilan aloqasi baholandi va taqqoslandi.*

***Materiallar va usullar.*** *"YANGI HAYOT" xususiy klinikasida 2022-yil iyundan 2022-yil oktyabrgacha bo'lgan davrda kolo-proktologik jarrohlik amaliyoti o'tkazilgan 60 nafar bemorda Alanta© (L-alanin-L-glutamin) ta'siri o'rganildi. Bemorlar ikki guruhda tahlil qilindi: A- guruhi (n= 30): bemorlar parenteral L-alanin -L-glutamin (1 g/kg/kun, Alanta ©, Cisen Pharmaceutical Co. Ltd., Xitoy) va B nazorat guruhi (n= 30) faqat enteral oziqlanishni oldi, bu asosan standart aralashmalardan iborat ratsion edi. Har bir bemor uchun yoshi, jinsi, tana massasi indeksi (TMI), qon zardobidagi albumin, oqsil, yondosh kasalliklar, amaliyot hajmi va lokalizatsiyasi, anastomoz texnikasi, operatsiyadan keying asoratlar va kasalxonada qolish muddati tahlil qilindi. Klinik va biokimyoviy ko'rsatkichlar kasalxonada bo'lishning butun davri davomida baholandi. Guruhlar orasidagi ma'lumotlar Student's t-test yordamida tahlil qilindi. Namunalar orasidagi farq p<0,05 baholandi. Natijalar: A guruhida Alanta© dan foydalanish bemorlarni jonlantirish bo'limlari va kasalxonada davolanish muddatini va vaqtni qisqartirishga olib keldi, to'liq enteral ovqatlanishga o'tishni tezlashtirdi va xavfsizligi qayd etildi.*

***Xulosa:*** *Alanta© ni parenteral yuborish operatsiyadan keying yara infektsiyasi rivojlanishi, chok yetishmovchiligi, operatsiyadan keying qorin bo'shlig'I yiringli asoratlarini kamaytirdi, shuningdek, jonlantirish bo'limi va kasalxonada qolish muddatini qisqartirdi.*

***Kalit so'zlar:*** *saraton, L-alanin -L-glutamin, parenteral ovqatlantirish, enteral ovqatlantirish.*

*SUMMARY*

***Relevance.*** *Colorectal surgical procedures are associated with a high risk of postoperative complications due to altered host protection, homeostasis, and inflammatory complications.*

***Objective:*** *The effect of parenteral nutrition with the support of Alant© on the frequency of postoperative complications and their relationship with outcomes was evaluated and compared.*

***Materials and methods:*** *The effect of Alant© (L-alanine-L-glutamine) was studied in 60 patients who underwent elective colo-proctological surgery from June 2022 to October 2022 at the YANGI HAYOT private clinic. Patients were analyzed into two groups; Group A (n = 30): patients received parenteral L-alanine-L-glutamine (1g/kg/day, Alanta©, Cisen Pharmaceutical Co. Ltd., China) along with enteral nutrition and control group B (n = 30) received only enteral nutrition, which was a standard mixture. For each patient, age, gender, body mass index (BMI), serum albumin, protein, comorbidities, pathology localization, anastomotic technique, postoperative complications, and length of hospital stay were analyzed. Clinical manifestations and biochemical parameters were assessed during the entire period of hospital stay. Data between groups were analyzed using Student's t-test. Differences between the samples were considered significant at p <0.05.*

***Results:*** *The use of Alanta© in group A led to a decrease in the duration of treatment in the ICU, a decrease in the duration in the hospital, and a reduction in the time of transition to complete enteral nutrition. Good tolerability and safety of parenteral administration of Alant© was noted and the results are preliminary. Conclusions: Parenteral administration of Alanta© reduced the frequency of postoperative wound infection, suture divergence, postoperative intra-abdominal abscess, and also reduced the length of stay in the ICU and hospital.*

***Keywords:*** *cancer, L-alanine-L-glutamine, parenteral nutrition, enteral nutrition.*

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Колоректальные хирургические процедуры сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений из-за измененной защиты хозяина, гомеостаза и воспалительных осложнений. Кроме того, важными факторами, повышающими риск послеоперационных инфекционных осложнений, являются операционный стресс, полная механическая подготовка кишечника, повышенная скорость метаболизма, потенциальный риск интраоперационного бактериального обсеменения брюшной полости и операционной раны [1,12]. Кроме того, неадекватное питание у этих пациентов имеет аддитивный эффект для этих осложнений. Приблизительно у одной трети больных колоректальным раком на момент поступления наблюдается недостаточность питания [13]. Истощение питания не только может неблагоприятно повлиять на клиническое состояние хирургического пациента, а также может увеличить риск неблагоприятного послеоперационного исхода, тем самым увеличивая расходы на здравоохранение как для пациентов, так и для медицинских страховых компаний [3,7,8,16]. Поэтому крайне важно выявлять и лечить недостаточность питания у пациентов до того, как они перенесут серьезную операцию. Исследования предоперационной и послеоперационной нутритивной поддержки продемонстрировали снижение заболеваемости и смертности, а также сокращение продолжительности пребывания в стационаре (ППС) [23]. Предоперационная краткосрочная нутритивная поддержка оказывает благотворное влияние на формирование физиологического ответа, а не на улучшение нутритивного статуса пациентов. В дополнение к нутритивной поддержке недавние исследования показали, что (L-аланин-L-глютамин) может модулировать иммунную систему, воспалительную реакцию и функцию кишечника и улучшать послеоперационный результат [4,10]. Глютамин является наиболее распространенной свободной аминокислотой в пуле плазмы и тканей. Глютамин важен тем, что является предшественником пуринов, пиримидинов и, следовательно, синтеза нуклеиновых кислот и нуклеотидов, а также источником углерода для окисления в некоторых клетках [5]. Глютамин в нормальных условиях легко синтезируется, и это классифицирует ее как диетическую заменимую аминокислоту. Однако в ситуации экстремального стресса, такого как травма и хирургическое вмешательство, запас эндогенов не может соответствовать повышенному спросу, и развивается условный дефицит [11]. Истощение глютамина связано с тяжелыми физиологическими и клиническими последствиями. Следовательно, прием глютамина во время эпизодов катаболических инсультов является обязательной лечебной мерой для поддержания или восстановления внутриклеточного пула протеинов и обеспечения нормальных метаболических и иммунных функций. На границе просвета кишечника глутамат также может транспортироваться в больших количествах и использоваться в окислительных процессах или для синтеза пролина, цитрулина, аргинина и глутатиона [18]. Пищевая поддержка с добавлением глютамина улучшает рост, восстановление и функцию слизистой оболочки кишечника, уменьшает связанный с кишечником сепсис и улучшает кишечные атрофии, повреждения кишечника и адаптацию кишечника животных и людей [2,6,9,15].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить и сравнивать влияние парентерального питания с поддержкой Аланта© на частоту послеоперационных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре у пациентов, перенесших операцию по поводу колоректального рака, и их связь с результатами

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В этом клиническом проспективном моно-центровом исследовании мы включили в исследование 60 пациентов, перенесших плановое оперативное вмешательство коло-проктологического профиля в период с июня 2022 г. по октябрь 2022 г. на базе частной клинике ”YANGI HAYOT” (г. Ташкент, Алмазарский р-н, ул. Каракамышская,3д). Это исследование было проведено на пациентах с диагнозом колоректальный рак, которые были госпитализированы в отделение колопроктологии. Пациенты были разделены на две группы; первая группа **А** (n=30) получали парентерально (препарат Аланта©,Cisen Pharmaceutical Co.Ltd., КНР) 1 г/кг/день вместе с энтеральным; а вторая группа **Б** (контрольная группа, n=30) получали только смесь (Nutricomp©,B.Braun, Германия) для энтерального питания перорально. Команда специалистов по клиническому питанию и диетологи в нашей больнице оценили пред- и послеоперационную пищевую поддержку. В период госпитализации больным разрешалось есть обычную больничную пищу. Суточная потребность в энергии и общем белке рассчитывалась как 30 ккал/кг/день и 1 г/кг/день соответственно. Пациенты получали пред- и послеоперационную нутритивную поддержку в течение не менее 5 дней в зависимости от их нутритивного статуса. В группе А парентерально Аланта© добавлялась на протяжении всего периода энтерального питания. Всем пациентам проводилась предоперационная подготовка кишечника с помощью клизмы за день до операции. Операции проводили одни и те же хирурги. Группы сравнивали по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, нутритивному статусу, уровню общего белка и альбумина сыворотки на момент поступления, локализации патологии, послеоперационным осложнениям и летальности. Первичными конечными точками были инфекции, которые включали интраабдоминальные (абсцесс, раневая инфекция, несостоятельность анастомоза) и экстраабдоминальные (пневмония, мочевая инфекция) очаги. Признаки покраснения и болезненности операционной раны с выделением гноя расценивали как раневую инфекцию. Точно так же наличие глубокого скопления гноя в брюшной полости при рентгенологическом исследовании расценивали как абсцесс брюшной полости. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены отклонения от нормы с лихорадкой (> 38 °C) и количеством лейкоцитов > 15000 клеток/мм3, что было диагностировано как легочная инфекция. С другой стороны, более $10^7$ микроорганизмов на 1 мл мочи как инфекцию мочевыводящих путей и два последовательных положительных результата посева крови без шока расценивали как бактериемию. Ранний разрыв фасции определяли как расхождение швов раны. Легочная эмболия не была диагностирована, возможно, из-за нашего протокола профилактики тромбоэмболии. Определение несостоятельности анастомоза основывалось как на клинических, так и на рентгенологических данных. Несостоятельность анастомоза классифицировали как большую или малую несостоятельность. Большая утечка была определена как перитонит и септицемия из-за несостоятельности анастомоза или необходимости хирургического вмешательства. Незначительные подтекания (небольшой объем экстравазации, сопровождающийся менее выраженными клиническими признаками без сепсиса) лечили консервативными доступами.

Статистический анализ проведен, значения представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего, P <0,05 считался статистически значимым. Возраст, индекс массы тела (ИМТ), сывороточный альбумин, белок и другие параметры сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Хи-квадрат или точный критерий Фишера использовали для сравнения статуса питания и других параметров.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные, предоперационный статус питания и связанные с ним расстройства пациентов суммированы в таблице 1. Возраст, пол, сопутствующие расстройства, ИМТ, предоперационные уровни общего белка и альбумина в сыворотке крови были сопоставимы между двумя группами (p > 0,05 для всех сравнений, таблица 1).

*Таблица 1*

**Демографические данные, дооперационный статус питания и связанные с ним расстройства пациентов**

| Характеристики | Основная группа А (n 30) | Контрольная группа Б (n 30) | р-значение |
|---|---|---|---|
| Возраст (лет) | 52 ± 12 | 57 ± 17 | > 0,05 |
| Соотношение мужчины/женщины | 17/13 | 18/12 | > 0,05 |
| ИМТ (%) | 22,6 ± 3,5 | 24,8 ± 4,1 | > 0,05 |
| Сердечная недостаточность | 2 | 3 | > 0,05 |
| Заболевание печени | 4 | 3 | > 0,05 |
| Предоперационный общий белок (г/л) | 69,3 ± 4,2 | 66,2 ± 3,1 | > 0,05 |
| Предоперационный альбумин (г/ л ) | 38,8 ± 0,6 | 37,3 ± 0,5 | > 0,05 |

Разницы в видах вмешательства и технике наложения анастомоза не было (табл. 2). В группе А частота несостоятельности анастомоза, инфекции легочных путей, инфекции мочевыводящих путей, бактериемии, частота раневой инфекции, расхождения швов раны и интра-абдоминального абсцесса была значительно ниже, чем в контрольной группе (p = 0,038., 0,044 и 0,044 соответственно, табл. 3).

*Таблица 2*

**Вид операции и техника наложения анастомоза в основной и контрольной группах**

| Тип операции | Основная группа А (n 30) | Контрольная группа Б (n 30) | р-значение |
|---|---|---|---|
| Правосторонняя гемиколэктомия | 5 | 4 | > 0,05 |
| Левосторонняя гемиколэктомия | 8 | 9 | > 0,05 |
| Сигмовидная колэктомия | 6 | 8 | > 0,05 |
| Закрытие колостомы | 1 | 2 | > 0,05 |
| Резекция поперечно-ободочной кишки | 3 | 1 | > 0,05 |
| Тотальная колэктомия + илеоректальный анастомоз | 7 | 6 | > 0,05 |

Большой несостоятельности анастомоза не наблюдалось ни в одной из групп. Незначительное подтекание наблюдалось у одного пациента в группе А и у четырех пациентов контрольной группы, но не было статистически значимым (p > 0,05, табл. 3). ППС был значительно короче в группе А, чем в контрольной группе (p <0,001, таблица 3). Послеоперационной летальности не было (табл. 3).

Продолжительность пребывание в ОРИТ и в стационаре в группе А составила 3,4 ± 0,17 и 8,4 ± 1,3 сутки соответственно; в то время как в контрольной группе он составлял 6,25 ± 0,21 и 11,3 ± 1,9 сутки. (p>0,05).

Содержание общего белка и белковых фракций в периферической крови в группе А составила 56,3 ± 2,2 г/л (общий белок), 29,8 ± 0,7 г/л (альбумин), в то время как в контрольной группе 46,2 ± 3,1(общий белок), 24,4 ± 0,8 (альбумин) соответственно. (p>0,05)

*Таблица 3*

**Послеоперационные осложнения, продолжительность пребывания в стационаре и летальность в обеих группах**

| Осложнения | Основная группа А (n 30) | Контрольная группа Б (n 30) | p-значение |
|---|---|---|---|
| Заражение раны | 1 | 5 | 0,038 |
| Абдоминальный абсцесс | 0 | 2 | 0,044 |
| Инфекция легочных путей | 1 | 2 | > 0,05 |
| Инфекция легочных путей | 1 | 2 (4) | > 0,05 |
| Инфекция мочевыводящих путей | 1 | 3 | > 0,05 |
| Расхождение раны | 0 | 4 | 0,044 |
| Легочная эмболия | **0** | **0** | > 0,05 |
| Несостоятельность анастомоза (большая/незначительная) | 0/1 | 0/4 | > 0,05 |
| Продолжительность пребывания в ОРИТ (дни) | 3,4 ± 0,17 | 6,25 ± 0,21 | < 0,001 |
| Продолжительность пребывания в стационаре (ППС) (дни) | 8,4 ± 1,3 | 11,3 ± 1,9 | < 0,001 |
| Смертность | 0 | 0 | |

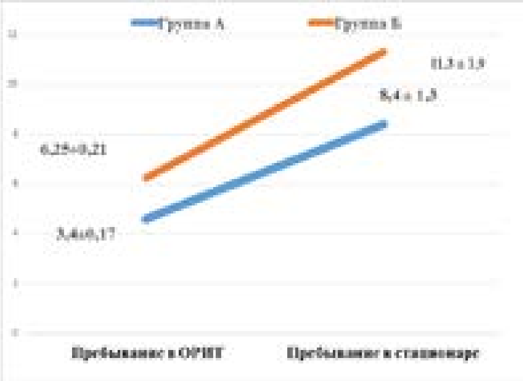


*Рис. 1.* Длительность пребывания в ОРИТ и в стационаре (в днях).

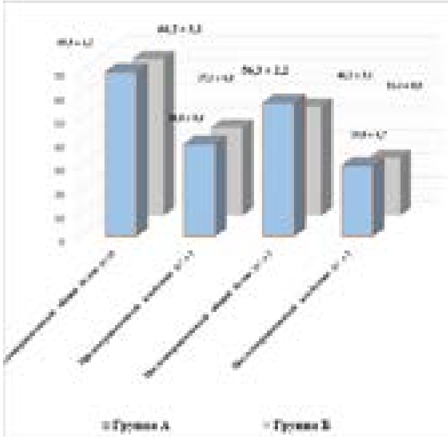


*Рис. 2.* Динамика содержания белков в сыворотке крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многие пациенты после колоректальной хирургии подвержены риску истощения питательных веществ из-за неадекватного питания, хирургического стресса и последующего увеличения скорости метаболизма, как и другие пациенты с раком желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Были проведены различные исследования, чтобы уменьшить эти осложнения и другие нежелательные эффекты. В последнее время некоторые клинические исследования показали преимущества специализированной рецептуры, обогащенной дипептидами в качестве нутритивной поддержки [3,14]. Поскольку толстая кишка содержит большее количество бактерий, чем двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка, поддержание неповрежденного толстокишечного барьера может иметь решающее значение. Предположение о том, что дипептиды оказывают благоприятное воздействие на слизистую оболочку, убедительно подтверждается результатами недавнего исследования, в котором биопсии нормальной подвздошной кишки, проксимального отдела толстой кишки и ректо-сигмовидной кишки человека инкубировали с дипептидом и физиологическим раствором. Введение синбиотиков в сочетании с глутамином увеличивает микроциркуляцию в слизистой оболочке, активность фибробластов и отложение коллагена в области анастомоза толстой кишки, а также сначала усиливает, а затем ограничивает воспалительную реакцию в области анастомоза. В результате этих действий увеличилась механическая прочность анастомоза, что привело к увеличению давления разрыва и уменьшению (на 3-и послеоперационные сутки) или сглаживанию (на 7-е сутки послеоперационного периода) разрыва по линии анастомоза. Более того, эта комбинация снижает бактериальную транслокацию после хирургического иссечения и анастомоза толстой кишки и, возможно, может привести к уменьшению или даже устранению послеоперационных септических осложнений [10,13]. Дипептиды стимулировали пролиферацию клеток крипт в одинаковой степени, а тропный эффект в основном ограничивался компартментами базальной крипты [16].

## ВЫВОДЫ

Парентеральное введение Аланта© снижало частоту послеоперационной раневой инфекции, расхождения швов, послеоперационный интра-абдоминальный абсцесс, а также снижало продолжительность пребывание в ОРИТ и стационаре у пациентов, оперированных по поводу колоректального рака.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Allied Health Sciences Section Ad Hoc Nutrition C, Aills L, Blankenship J, Buffington C, Furtado M, Parrott J. ASMBS allied health nutritional guidelines for the surgical weight loss patient. Surg Obes Relat Dis 2008;4:S73e108.
2. Amer MA, Smith MD, Herbison GP, Plank LD, McCall JL. Network metaanalysisof the effect of preoperative carbohydrate loading on recovery after elective surgery. Br J Surg 2017;104:187e97.
3. Ballesta C, Berindoague R, Cabrera M, Palau M, Gonzales M. Management of anastomotic leaks after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2008;18:623e30.
4. Barberan-Garcia A, Ubre M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: a randomized blinded controlled trial. Ann Surg 2018;267:50e6.
5. Daniels SL, Lee MJ, George J, Kerr K, Moug S, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: a systematic review and meta-analysis. BJS Open 2020;4:1022e41.
6. Gianotti L, Biffi R, Sandini M, Marrelli D, Vignali A, Caccialanza R, et al. Preoperative oral carbohydrate load versus placebo in major elective abdominal surgery (PROCY): a randomized, placebo-controlled, multicenter, phase III trial. Ann Surg 2018;267:623e30.
7. Gonzalez R, Nelson LG, Gallagher SF, Murr MM. Anastomotic leaks after laparoscopic gastric bypass. Obes Surg 2004;14:1299e307.
8. Gonzalez R, Sarr MG, Smith CD, Baghai M, Kendrick M, Szomstein S, et al. Diagnosis and contemporary management of anastomotic leaks after gastric bypass for obesity. J Am Coll Surg 2007;204:47e55.
9. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Surg 2014;38:1531e41.
10. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, Wigmore SJ, Deans DC, Skipworth RJ. Prehabilitation before major abdominal surgery: a systematic review andmeta-analysis. World J Surg 2019;43:1661e8.
11. Lambert JE, Hayes LD, Keegan TJ, Subar DA, Gaffney CJ. The impact of prehabilitation on patient outcomes in hepatobiliary, colorectal, and uppergastrointestinal cancer surgery - A PRISMA-accordant meta-analysis. Ann Surg 2020. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004527.
12. Mechanick JI, Apovian A, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures-2019 update:cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists,American College of Endocrinology, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Association of Anesthesiologists. Endocr Pract 2019;25:1346e59.
13. Olmos MA, Vazquez MJ, Gorria MJ, Gonzalez PP, Martinez IO, Chimeno IM, et al. Effect of parenteral nutrition on nutrition status after bariatric surgery for morbid obesity. J Parenter Enter Nutr 2005;29:445e50.
14. Simonsen C, de Heer P, Bjerre ED, Suetta C, Hojman P, Pedersen BK, et al. Sarcopenia and postoperative complication risk in gastrointestinal surgical oncology: a meta-analysis. Ann Surg 2018;268:58e69.
15. Smith MD, McCall J, Plank L, Herbison GP, Soop M, Nygren J. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD009161.
16. Thibault R, Huber O, Azagury DE, Pichard C. Twelve key nutritional issues in bariatric surgery. Clin Nutr 2016;35:12e7.
17. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2010;29:434e40
18. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of perioperative nutritional supplementation on postoperative complicationsdsystematic review and meta-analysis. J

Gastrointest Surg 2019:1e12.
19. Лейси Дж.М., Уилмор Д.В. Является ли глютамин условно незаменимой аминокислотой? Нутр Рев 2020; 48: 297–309.
20. Пикуль Дж., Шарп М.Д., Лаундс Р. и соавт. Степень предоперационной недостаточности питания является предиктором послеоперационной заболеваемости и смертности у реципиентов трансплантата печени. Трансплантация 2014; 57: 469–72.
21. Хейс С.Д., Ашканани Ф. Глутамин. Бр Дж. Сург 2014 г .; 86: 289–90.
22. Хейш М., Фукагава Н.К., Мэтьюз Д.Э. Окисление глутамина внутренностным руслом у человека. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 278: E593–602.
23. Шнайдер С.М., Хебютерн Х. Использование показателей питания для прогнозирования клинических исходов при хронических заболеваниях. Нутр Рев 2017; 58: 31–8.

## ВИЧ-СПИД

**УДК: 616-039.4: 616-002.5: 612.017.1: 616.97 (575.1)**

# *ОРОЛ БЎЙИ ХУДУДИДА ОИВ ИНФЕКЦИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ОППОРТУНИСТИК ВА ҚЎШИМЧА КАСАЛЛИКЛАР ТАҲЛИЛИ*

Урунова Д.М.[1], Уббиниязова К.Т.[1] , Ахмеджанова З.И.[2],Шаропов Б.Б.[3] ,
Таджиев Б.М[1]., Абилдаева Г.М[4]
[1]Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази,
[2]Ўз Р ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти,
[3] Тошкент педиатрия тиббиёт институти
[4] Қорақалпоғистон Республикаси ОИТС маркази

*РЕЗЮМЕ*

***Цель:*** *анализ оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов.*

***Материалы:*** *проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 226 пациентов, состоящих на учете в Центре СПИД Республики Каракалпакстан.*

***Результаты.*** *Большую часть пациентов ВИЧ-инфекцией в Приаралье составили лица молодого и среднего и трудоспособного возраста. У ВИЧ-инфицированных пациентов чаще встречались рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей 52,55%, орофарингеальный кандидоз 35,3%, туберкулез 14,6%, потеря массы тела 13,7%. Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались хронические вирусные гепатиты 16,8% и заболевания органов выделения 11,5%.*

***Выводы.*** *Для ранней диагностики ВИЧ инфекции медицинским работникам всех специальностей необходимо обращать внимание на оппортунистические и сопутствующие заболевания, которые могут быть проявлением ВИЧ инфекции.*

***Ключевые слова:*** *ВИЧ-инфекция, оппортунистические, сопутствующие заболевания.*

*SUMMARY*

***Objective:*** *to analyze opportunistic and comorbidities in HIV-infected patients.*

***Materials:*** *a retrospective analysis of outpatient records of 226 patients registered at the AIDS Center of the Republic of Karakalpakstan was carried out.*

***Results:*** *Most of the patients with HIV infection in the Aral Sea region were young, middle-aged and able-bodied people. In HIV-infected patients, recurrent diseases of the upper respiratory tract were more common 52.55%, oropharyngeal candidiasis 35.3%, tuberculosis 14.6%, weight loss 13.7%. Chronic viral hepatitis 16.8% and diseases of the excretory organs 11.5% were more common among concomitant diseases.*

***Conclusions.*** *For early diagnosis of HIV infection, healthcare workers of all specialties need to pay attention to opportunistic and comorbidities that may be a manifestation of HIV infection.*

***Keywords:*** *HIV infection, opportunistic, concomitant diseases.*

ОИВ инфекцияси глобал муаммо бўлиб жаҳон хамжамиятига ва иқтисодиётга катта зарар етказиб келмоқда [3, 6]. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ)нинг маълумотларига кўра 2021 йилда ОИВ инфекцияси билан яшовчи шахслар (ОБЯШ) 38,4 млн [33,9 млн–43,8 млн] ташкил этди [11]. ОИВ инфекцияси билан касалланиш Ўзбекистон Республикасининг маъмурий ҳудудлари бўйича нотекис тақсимланган бўлиб, бу ижтимоий-демографик хусусиятлар, аҳоли зичлиги, урбанизация даражаси, муайян ҳududнинг гиёҳванд моддалар савдосига яқинлиги, ёшларни миграция жараёнига жалб қилиш даражаси ва бошқа кўплаб омиллар билан изоҳланади [4].

ОИВ билан касалланган беморларда иммунитет танқислигининг кучайиши ва касалликнинг давомийлиги билан оппортунистик инфекцияларнинг ривожланиши кузатилади ва коморбид касалликларга чалинган беморларнинг сонининг кўпайиши тиббиёт ходимларидан ОБЯШларга нисбатан алоҳида эътиборни талаб этади [7]. Оппортунистик инфекцияларнинг қўзғатувчиси бактериал, вирусли, замбуруғли ва паразитар патогенлар бўлиши мумкин ва улар кўплаб орган ва тўқималарни зарарлайди [1, 5].

## ТАДҚИҚОТ МАҚСАДИ

ОИВ инфекцияли беморларда оппортунистик ва қўшимча касалликларни таҳлил этиш.

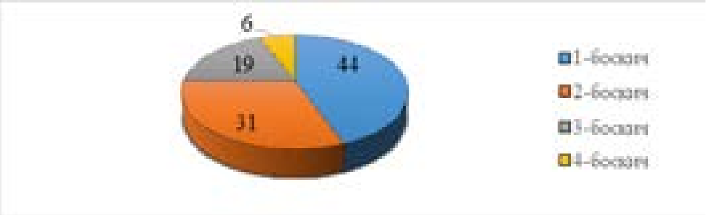
## ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИ

Қорақалпоғистон Республикаси ОИТСга қарши кураш марказида рўйхатга олинган 226 нафар беморнинг амбулатория карталари ретроспектив таҳлили ўтказилди. ОИВ инфекцияси ташҳиси ИФА ва иммуноблот текшириш усуллари билан тасдиқланган. ОИВ инфекциясининг клиник диагностикаси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти (ЖССТ)нинг мослаштирилган Миллий клиник протоколларига мувофиқ, ёндош касалликлар диагностикаси клиник, лаборатор ва инструментал тадқиқотлар натижаларига кўра белгиланди. Тадқиқотда ОИВ билан касалланган беморларда оппортунистик, қўшимча касалликларнинг спектри ва частотаси таҳлил қилинди. Тадқиқотга 18 ёшдан ошган, касалликнинг турли даврлари бўлган беморлар киритилган. ОИВ инфекциясининг босқичлари, оппортунистик ва қўшимча касалликлар таҳлил этилди.

## ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

ОИВ билан касалланган беморларнинг 123 нафари (54%) эркаклар ва 103 нафари (46%) аёлларни ташкил этди. Ёши бўйича беморлар ЖССТ таснифига мувофиқ тақсимланди: 18-44 ёшли беморлар - 64,6%, 45-59 ёшли беморлар - 33,2%, 60-74 ёшли беморлар - 1,76%, 75-90 ёшли беморлар - 0,44% ни ташкил этди. Беморларнинг ёш таркибини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, беморларнинг 97,8% 18 ёшдан 59 ёшгача - ёшлар ва ўрта ёшдаги шахслардан иборат бўлди. Беморларнинг ўртача ёши 42,19±0,59 йилни ташкил этди (mediana 42 ва moda 43 йил).

Беморлар ОИВ инфекциясининг клиник босқичлари бўйича қўйидагича тақсимланди: 44% бемор биринчи клиник босқичда, 31% - иккинчи клиник босқичда, 25% - учинчи ва тўртинчи клиник босқичда (расм.



ОИВ инфекциясининг клиник даврлари бўйича беморларнинг тақсимланиши.

Маълумки, беморларда ОИВ инфекциясининг ривожланган клиник босқичларида (3 ва 4 босқичларида) организмнинг қаршилиги пасайиши туфайли иммунитет тизимида бузилишлар юзага келади, натижада жуда кўп оппортунистик инфекциялар ривожланади. Кузатилган беморларда оппортунистик инфекциялар спектри турлича бўлиб (жадвал), улар иммуносупрессия ҳолатига боғлиқ равишда касаллик жараёнига қўшилган.

Нафас олиш тизими касалликлари беморларнинг 69,8% да аниқланди, шу жумладан юқори нафас йўлларининг такрорланувчи инфекциялари 52,55% беморларда, сил - 14,6% беморларда ва пневмоцистали пневмония - 2,65% беморларда қайд этилди (1-жадвал). 51% беморларда оғиз бўшлиғи ва халқум шиллиқ қаватларида яллиғланишлар юзага келган. Оғиз бўшлиғи ва халқум шиллиқ қаватининг шикастланишига ярали стоматит – 8,75%, тилнинг тукли лейкоплакияси -6,81%, орофарингеал кандидозлар – 35,3% сабаб бўлган. Иммуносупрессия ҳолатидаги беморларда вазн йўқотиш, сурункали диарея касалликнинг ўзига хос кўринишларидан бири бўлиб, бу ОИВ таъсирида ошқозон- ичак тизимидаги ўзгаришлар, шартли– патоген микроорганизмларнинг активлашиши, ошқозон- ичак тизими функционал ҳолатининг ўзгариши ва моддалар алмашинувининг бўзилишлари билан боғлиқдир [2, 8]. Кузатилган беморларнинг 13,7% да тана вазнининг пасайиши аниқланди. Шуни таъкидлаш керакки, ОИВ да кахексиясини ривожланиши ушбу инфекциясини кеч босқичлари учун энг характерлидир. Сурункали диарея - 3,53±0,12% (8 нафар), герпетик инфекциялар 5,75±0,15% (13 нафар) беморларда аниқланган. Анемия 4,42±0,13% (10 бемор), лимфаденопатия - 3,53 ±0,12% (8), тери касалликлари - 3,09± 0,11% (7) каби ҳолатлар кузатилди.

Қўшимча касалликларнинг таҳлили ОИВ инфекцияли беморларнинг деярли ярмида, яъни 46,4% ҳолатларда қўшимча касалликлар борлигини кўрсатди. Хаттоки, ОИВ инфекциясининг биринчи клиник давридаги беморлар қўшимча касалликлар хуружи ҳисобига тиббий ёрдам учун мурожаат этишган. Қўшимча касалликлардан сурункали вирусли гепатитлар - 16,8%, шулардан ВГС - 12,8%, ВГБ - 3,09%, вирусли гепатит В ва С коинфекциялари – 0,91% беморларда аниқланди. Айрим муаллифларнинг текшириш натижаларига асосан ҳам ОИВ инфекцияси вирусли гепатитлар билан коинфекция кўринишида кечиши иммун тизимининг сурункали фаоллашининг сабабларидан бири эканлигини изоҳлашди [9, 10].

Ажратиб чиқарувчи тизими касалликлари 11,5%, ошқозон-ичак тизими касалликлари - 6,63%, нейропсихик соха касалликлари - 2,21%, юрак-қон томир ва тери касалликлари - 1,3%, сурункали холецистит - 4,87%, сурункали гастрит - 2,43% ҳолларда кузатилди.

**ОИВ билан касалланган беморларда оппортунистик касалликлар (n=226)**

| ОИВ билан касалланган беморларда оппортунистик касалликлар | n | M± m(%) |
|---|---|---|
| Тана вазнининг пасайиши | 31 | 13,7 ± 0,47 |
| Сурункали диарея | 8 | 3,53 ± 0,12 |
| Сил касаллиги | 33 | 14,6 ± 0,25 |
| Пневмоцистали пневмония | 6 | 2,65 ± 0,10 |
| Орофарингеал кандидоз | 49 | 35,3± 0,39 |
| Тарқалган замбуруғли инфекциялар | 1 | 0,44 ± 0,044 |
| Қизилўнгач кандидози | 1 | 0,44 ± 0,04 |
| Лимфома | 1 | 0,44 ± 0,044 |
| Тери касалликлари | 7 | 3,09 ± 0,11 |
| ОИВ энцефалопатияси | 1 | 0,44 ± 0,044 |
| ОИВ нефропатияси | 2 | 0,88 ± 0,062 |
| Оғир бактериал инфекциялар | 1 | 0,44 ± 0,04 |
| Юқори нафас йўлларининг такрорланувчи касалликлари | 118 | 52.55± 0,30 |
| Герпетик инфекциялар | 13 | 5,75 ± 0,15 |
| Генераллашган лимфааденопатия | 8 | 3,53 ± 0,12 |
| 1 ойдан ортиқ номаълум этиологияли тана хароратининг кўтарилиши | 4 | 1,76 ± 0,08 |
| Камқонлик | 10 | 4,42 ± 0,13 |

## ХУЛОСА

Орол бўйи худудида ОИВ инфекцияли беморларнинг аксарияти ёш ва ўрта ёшдаги мехнатга лаёқатли беморларни ташкил этди. ОИВ инфекциясининг клиник кўринишлари кўп орган ва тўқималарни зарарловчи ҳар хил оппортунистик ва қўшимча касалликлар билан намоён бўлди. ОИВ инфекцияли беморларда нафас олиш органларининг қайталанувчи инфекциялари, орофарингеал кандидоз, сил касаллиги, тана вазнининг пасайиши кўпроқ кузатилди. Қўшимча касалликлардан эса сурункали вирусли гепатитлар, ажратиб чиқариш тизимининг касалликлари бошқа қўшимча касалликларга нисбатан кўпрок аниқланди.

## АДАБИЁТЛАР

1. Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Исаева Г.Н. [и др.]. Распространенность и частота сопутствующих и оппортунистических заболеваний на разных стадиях ВИЧ-инфекции. // Журн. теоретич. и клин. медицины. 2015. № 4. С. 166-168.
2. Колько А.П., Рыбковская О.С. Поражение печени и желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции // Научные стремления: молодежный сборник научных статей. Гомель, 2014. № 4. С. 52-53.
3. Ладная, Н.Н. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10, No 3. – С. 17–26. –DOI: https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17-26
4. Неъматова Н.У. и др. Эпидемиологические особенности вич-инфекции в республике Узбекистан. //Журнал теоретической и клинической медицины. - 2020. №1. - С. 129–131.
5. Пантелеева О.В., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Рахманова А.Г. Структура оппортунистических заболеваний и коинфекций у больных с ВИЧ инфекцией // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – СПб, 2011.– Т. 3, No 4.– С. 104.
6. Покровский В.В.,Юрин О.Г., Кравченко А.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. №6. С 72.
7. Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И. Оценка индекса коморбидности у ВИЧ-инфицированных пациентов до начала АРТ. Журнал инфектологии. 2022;14(4):94-101. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-4-94-101
8. Хасанова Г.М., Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Гиясова Г.М., Черникова А.А., Хасанова А.Н.

Поражение желудочно-кишечного тракта при ВИЧ-инфекции. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;(3):24-28. https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.3.24-28

9. Шмагель К.В.,. ШмагельН.Г,. КоролевскаяЛ.Б., Сайдакова Е.В, Черешнев В.А. Причины активации Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С. Терапевтический архив 11, 2016
10. Sandberg JK, Falconer K, Gonzalez VD. Chronic immune activation in the T cell compartment of HCV/HIV-1 co-infected patients. Virulence. 2010;1(3):177-179. doi:10.4161/viru.1.3.11206.
11. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

**УДК:616.31.003**

## *СИНДРОМ МЕЛЬКЕРССОНА-РОЗЕНТАЛЯ (описание случая)*

Киреев В.В., Суяров А.А., Хатамов Х.М., Усманбекова Х.Т., Умарова Г.Ф.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

*ХУЛОСА*

*Ушбу мақолада номаълум этиологияли нодир Мелкерссон-Розенталь синдроми таърифланади.*

*SUMMARY*

*This paper describes a case of a rare disease of unknown etiology Melkers-son-Rosenthal syndrome*

Среди редких заболеваний невыясненной этиологии преимущественно аллергического генеза занимает синдром Мелькерссона-Розенталя - хроническое заболевание невыясненной природы, сопровождающееся возникновением орофациального отека, невропатии лицевого нерва, складчатого языка. Синдром Мелькерссона-Розенталя (Россолимо-Мелькерссона-Розенталя, рецидивирующий паралич лицевого нерва) впервые был описан русским невропатологом Г.И. Россолимо в 1901 г., позже шведский врач Э.Г. Мелькерссон (1928 г.) и немецкий невролог Г. Розенталь (1931 г.) изучили болезнь более подробно. Ввиду крайней редкости заболевания оно практически неизвестно широкому кругу практических врачей, что делает невозможным постановку диагноза, а ввиду отсутствия разработанного патогенетического лечения крайне осложняет жизнь таких пациентов, заставляя тратить время в бесплодных посещениях различных специалистов, включая поездки за границу [1-6]. Нами описывается первый документированный случай данного заболевания в Узбекистане, т.к. ранее описания подобных случаев не было.

Больная Ш.М. 2004 г.р. уроженка Кашкадарьинской области поступила к нам с жалобами на рецидивирующий отек лица и его асимметрию. Каких-либо других жалоб при детальном расспросе получено не было.

В анамнезе болеет в течении двух лет, начало развития заболевания ни с чем ни связывает. Безуспешно обследовалась по месту жительства, а также в Ташкенте, а затем и в Москве, где какого-либо диагноза установлено не было. В холе попыток лечить это состояние был отмечен эффект от метил преднизолона, который в некоторой степени уменьшал явления лицевого отека. В связи с чем родители пациенты обратились в Международный центр аллергии в Ташкенте, где ей был установлен вышеуказанный диагноз и рекомендован прием небольших доз метилпреднизолона. Для подтверждения и уточнения диагноза обратилась в Институт иммунологии и геномики человека АН РУз.

При изучении жизненного анамнеза и расспроса родителей выяснено, что родилась в срок здоровым ребенком, за исключением респираторных заболеваний ничем не болела и аллергические заболевания отрицает. Близкие родственники также не страдают аллергическими заболеваниями.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы нес колько цианотичные. Правильного телосложения, пониженного питания: рост 160 см, вес 53 кг. Отмечается отечность лица с асимметрией влево и сужением вследствие отека глазной щели слева. Костно-мышечная система без деформаций, периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

Грудная клетка цилиндрической формы, безболезненна, участвует в дыхании. Дыхание везикулярное. ЧД-14 мин.

Границы сердца в пределах нормы. Тоны несколько приглушены, ритмичны. Чсс 86 ми. АД 115/60 мм.рт.ст.

Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании.

Печень и селезёнка не пальпируются. Толстый кишечник безболезненный. Стул адекватный.

Симптом «поколачивая» отрицательный с обеих сторон. Почки не пальпируются. Диурез адекватный.

В крови: Hb-123 г/л, er-4,19•1012/л, trm-268·109/л L-2,71•106/л, п-4%, нейтрофилы-42,8%, эозинофилы-1,1%, базофилы-0,4%, лимфоциты-33,9%, моноциты-21,8%, СОЭ-20 мм/ч.

АлТ-23,0 ед/мл, мочевина-4,22 ммоль/л, креатинин-67,8 мкмоль/л, СРБ-отрицательный

Анализ мочи: уд.вес-м/м, глюкоза -abs, белок- abs, эп-4-5/1, лейкоцит.-5-6/1, соли +.

ЭКГ: ритм синусрвый, вертикальная ось, полувертикальная эпс, изменения миокарда умерено выраженные.

УЗИ: печень не увеличена в размере, паренхима умеренно повышенной эхо-генности. Стенки сосудов реактивно изменены контрастны.V.portae 0,9 см, холедох-4 мм.

Ж.пузырь грушевидной формы, стенки утолщены, содержимое с осадком.

Почки нормальных размеров и топографии, контуры четкие, края ровные, паренхима дифференцируется. ЦК – слева с участками эктазии и инфильтра-ции стенок.

Вывод: реактивные изменения печени, хр.холецистит, хр.пиелонефрит слева.

ЛОР: вазомоторный ринит.

Больной проводилось лечение: дексаметазон, рибоксин, аскорбиновая кислота, октагамма.

На фоне проведённого лечения состояние несколько улучшилось, и больная была выписана под наблюдение аллерголога.

До настоящего времени в мировой литературе описано не более 300 (!) случае, что свидетельствует о редкости этого заболевания. Начало заболевания обычно приходится на молодой возраст (14–40 лет). Частота синдрома у лиц обоих полов одинакова, но некоторые исследователи сообщают о явном преобладании женщин.

Ввиду неизвестности этиологии и неизученности механизмов патогенеза лечение не разработано, что также затрудняет лечение. Одним из симптомов является неврит лицевого нерва, который присутствует в 35–40% наблюдений, иногда предшествуя макрохейлии. Он характеризуется одно- или двусторонним парезом мимической мускулатуры, часто принимает рецидивирующий характер. Отмечается сглаженность носогубной складки, опущение уголка рта, лагофтальм на стороне поражения. У пациентов присутствует вазомоторный насморк, нарушается слезо- и слюноотделение, выявляют гиперакузию и дисгевзию. В процесс могут вовлекаться и другие нервы (тройничный, языкоглоточный, глазодвигательный). Вот почему необходима консультация челюстно-лицевого хирурга, т.к. при необходимости проводится декомпрессия соответствующих участков нервов.

Данный случай впервые описывает данный синдром в Узбекистане, а литературе стран СНГ их насчитывается не более 10.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Веретельник А.В., Резниченко Н.Ю. Клинический случай синдрома Мелькерссона–Розенталя // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология 2017 №6 (103)
2. Перламутров Ю.Н., Дробышев А.Ю., Ольховская К.Б., Митерев А.А., Плеханова Е.Н. Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя как проявление саркоидоза губ. //Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(4):58–66. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1278
3. Позднякова Т.И., Гришин А.А., Иконников Г.Г., Гриши-на Л.В. Синдром Россолимо–Мелькерссона–Розенталя – выбор метода лечения. // Российская стоматология. 2016;9(1):123 122.
4. Почтар В. М., Скиба В. Я., Скиба О. В. Лечение синдрома Мелькерссона-Розенталя //«Інновації в стоматології».-2013№ 2 С.47-52
5. Снарская Е.С., Медведева Я.Н. Синдром Мелькерссона–Розенталя. Клинический случай //Российский журнал кожных и венерических болезней Том 24, № 5 (2021) С 461-466
6. Хорошевская А.А., Ронь Г. И. Калабина А.С. Макрохейлит (синдром Мелькерсона—Розенталя) клинически успешный случай лечения редкого заболевания //Мат. Междунар. Конгр «Стоматология Большого Урала» 2020.

------------------------------------------------------------

Сдано в набор 1.02.2023. Подписано в печать 1.03.2023.

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 60.
Усл. печ. л. 8,8. Уч. изд.л. 12,2.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.