

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

7 ЖИЛД, 4 СОН

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 7, НОМЕР 4

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 7, ISSUE 4



ТОШКЕНТ-2022

Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректори, ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Маъсул котиб:

Самиева Гулноза Уткуровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Шир учун маъсул:

Абдилова Шахноза Рустамовна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент,
Тошкент Педиатрия тиббиёт институти,
ORCID ID: 0000-0002-0066-3547

ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ:

Арипова Тамара Уктамовна

Иммунология ва инсон геномикаси институти директори –
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон
Республикаси Фанлар академияси академиги

Jin Young Chol

Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва
юз-жағ жараҳлиги департаменти профессори, Жанубий
Кореянинг юз-жағ ва эстетик жараҳлиқ ассоциацияси
президенти

Гулямов Суръат Саидвалиевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор Тошкент педиатрия
тиббиёт институти Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректор. ORCID ID: 0000-0002-9444-4555

Абдуллаева Наргиза Нурмаматовна

тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд
давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош
врачи. ORCID ID: 0000-0002-7529-4248

Худоярова Дилдора Рахимовна

тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети №1-сон Акушерлик ва гинекология
кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255

Раббимова Дилфуза Таштемировна

тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Болалар касалликлари
пропедевтикаси кафедраси мудири.
ORCID ID: 0000-0003-4229-6017

Орипов Фирдавс Суръатович

тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Гистология, цитология ва
эмбриология кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144

Ярмухамедова Саодат Хабибовна

тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Ички касалликлар пропедевтикаси
кафедраси мудири, ORCID ID: 0000-0001-5975-1261

Мавлянов Фарход Шавкатович

тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети болалар жараҳлиги кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445

Акбаров Миршавкат Миролимович

тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги
Республика ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази

Саидов Сандамир Аброрович

тиббиёт фанлари доктори,
Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Тураев Феруз Фатхулласевич

тиббиёт фанлари доктори, ортирилган юрак
нуқсонлари бўлими, В.Ваҳидов номидаги Республика
ихтисослаштирилган жарроҳлик маркази
ORCID ID: 0000-0002-6778-6920

Худанов Бахтинур Ойбутасевич

тиббиёт фанлари доктори,
Ўзбекистон Республикаси Инновацион
ривожланиш вазирлиги бўлим бошлиғи

Бабаджанов Ойбек Абдуҷаббарович

тиббиёт фанлари доктори, Тошкент педиатрия
тиббиёт институти, Тери-таносил, болалар
тери-таносил касалликлари ва ОИТС
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X

Теребаев Билим Алдамуратович

тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Тошкент
педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар
хирургия кафедраси. ORCID ID: 0000-0002-5409-4327

Юлдашев Ботир Ахматович

тиббиёт фанлари номзоди,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
№2-сон Педиатрия, неонатология ва болалар
касаликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523

Эшқобилов Тура Журасевич

тиббиёт фанлари номзоди, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Суд тиббиёти ва патологик
анатомия кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-3914-7221

Рахимов Нодир Махамматқулович

тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат
тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (1998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (1998-94) 404-0000

МУНДАРИЖА | СОДЕРЖАНИЕ | CONTENT

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

1. **Zebiniso A. Nasirova, Malika Ya. Aliyeva**
THE ROLE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY.....10
2. **Sitora Turopova, Zebiniso A. Nasirova**
MODERN ASPECTS OF ABDOMINAL DELIVERY (Literature review).....16
3. **Parvina Rasulova, Zebiniso A. Nasirova**
MODERN ASPECTS OF PATHOLOGICAL WEIGHT GAIN DURING PREGNANCY (Literature review).....22
4. **Shahlo A. Rustamova, Nargiza Kh. Vafokulova**
INDICATIONS FOR CAESAREAN SECTION IN PREGNANT WOMEN IN SAMARKAND REGION AND ITS IMPACT ON THE INTESTINAL MICROFLORA IN NEWBORNS.....29

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

5. **Hamida R. Ibrakhimova, Ruslan R. Nurullaev**
DESCRIPTION OF THE STATUS OF CYTOKINES IN ADULTS AND CHILDREN WITH A PRONOUNCED ALLERGIC BACKGROUND OF PARASITIC DISEASES.....37
6. **Feruza A. Mustafayeva**
RESULTS OF THE STUDY OF WOMEN'S IMMUNE SYSTEM IN INFECTIOUS DISEASES OF SMALL BELLY ORGANS.....43
7. **Zilola A. Rajabova, Nazokatkhon Sh. Abdullaeva, Kodirzhon T. Boboev, Timur R. Alimov**
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY: MODERN CONCEPTS, STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS.....50
8. **Mashrab Yusupov, Zhasur A. Rizaev, Shukhrat X. Ziyadullaev**
THE VALUE OF CYTOKINES IN CHILDREN WITH ESCHERICHIOSIS.....58
9. **Ziyaviddin Z. Khakimov, Alisher K. Rakhmanov, Nodira B. Bekova**
INFLUENCE OF CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS ON THE DEVELOPMENT OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS.....64
10. **Yuliana Yu. Assesorova**
BETA-THALASSEMIA: THE STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS (REVIEW).....72

PEDIATRIC SURGERY

11. **Sardor J. Kamolov, Farkhod Sh. Mavlyanov**
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EMERGENCY ABDOMINAL PATHOLOGY AT THE PRESENT STAGE.....80
12. **Madamin M. Madazimov, Ziyoviddin D. Isomiddinov, Muhammadyahyo G. Teshaboev**
STUDY OF THE LONG-TERM RESULTS OF THE TREATMENT OF SCARED DEFORMITIES IN THE LARGE JOINTS OF THE LEG AFTER BURN IN CHILDREN.....85

MORPHOLOGY

13. **Nigora Kh. Asadova**
THE EFFECT OF RADIATION ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE THYMUS STRUCTURE IN THREE MONTH OLD WHITE MONGREL RATS.....90



ХАКИМОВ Зиявиддин Зайнутдинович

РАХМАНОВ Алишер Худайбердиевич


Ташкентская медицинская академия

БЕКОВА Нодира Бахадировна

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ Кальциевых КАНАЛОВ НА РАЗВИТИЕ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА У КРЫС

For citation: Khakimov Z. Z., Rakhmanov A.Kh., Bekova N.B. Influence of calcium channel antagonists on the development of adjuvant arthritis in rats. Journal of Biomedicine and Practice 2022, vol. 7, issue 4, pp.64-71

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7027210>

АННОТАЦИЯ

Превентивное влияние антагонистов кальциевых каналов изучены у половозрелых крыс-самцах с весом 140-160 г при адьювант индуцированном артрите на течение хронического артрита, гематологические показатели крови, а также на содержание цитокинов и С-реактивного белка. Установлено, что антагонисты кальциевых каналов оказывают тормозящее влияние на развитие адьювант индуцированного артрита, особенно дилтиазем и циннаризин, которые оказывают практически идентичный диклофенаку натрия эффект. Более выраженная коррекция нарушений гематологических параметров наблюдалась у животных, получавших в профилактическом режиме дилтиазем. Одним из механизмов антифлаогенного действия блокаторов кальциевых каналов является снижение уровня провоспалительных и увеличение противовоспалительных интерлейкинов.

Ключевые слова: адьювант индуцированный артрит, антагонисты кальциевых каналов, гематология, цитокины.

KHAKIMOV Ziyaviddin Zaynutdinovich
RAKHMANOV Alisher Khudaiberdievich

Tashkent Medical Academy.

BEKOVA Nodira Bahadirovna

Urgench branch of Tashkent Medical Academy

INFLUENCE OF CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS ON THE DEVELOPMENT OF ADJUVANT ARTHRITIS IN RATS

ANNATOTION

The preventive effect of calcium channel blockers at adjuvant-induced arthritis on the course of chronic arthritis, hematological blood parameters, as well as on the content of cytokines and C-reactive protein was studied in sexually mature male rats weighing 140-160 g. It has been established that calcium channel antagonists have an inhibitory effect on the development of adjuvant-induced

arthritis, especially diltiazem and cinnarizine, which have an almost identical effect to diclofenac sodium. A more pronounced correction of violations of hematological parameters was observed in animals receiving prophylactic diltiazem. One of the mechanisms of the anti-inflammatory action of calcium channel blockers is a decrease in the level of pro-inflammatory and an increase in anti-inflammatory interleukins.

Key words: adjuvant-induced arthritis, calcium channel antagonists, hematology, cytokines.

ХАКИМОВ Зиявиддин Зайнутдинович
РАХМАНОВ Алишер Худайбердиевич

Тошкент тиббиёт академияси

БЕКОВА Нодира Бахадировна

Тошкент тиббиёт академиясининг Ургенч филиали

КАЛЬЦИЙ КАНАЛИ АНТАГОНИСТЛАРИНИ КАЛАМУШЛАРДА АДЪЮВАНТ АРТРИТИ РИВОЖЛАНИШИГА ТАЪСИРИ

АННОТАЦИЯ

Кальций канали антагонистларини адъювант билан чақирилган артритда сурункали артрит, конни гематалагик кўрсакичлари, шунигиндек С-реактив оксиди ва цитокинлар миқдорига профилактик таъсири вазни 140-160 г бўлган жинсий етилган эркак каламушларда ўрганилди. Кальций канали антагонистлари, айниқса дилтиазем ва циннаризин адъювант билан чақирилган артритни ривожланишига таъсири диклофенак натрий самараси билан бир хил бўлган сусайтирувчи таъсир кўрсатади. Дилтеземни профилактик мақсадда қабул қилган ҳайвонларда гематологик кўрсаткичларни бузилишларни тўғриланиши яққалроқ намоён бўлди. Про-яллиғланиш интрлейкинлари миқдорини пасайиши ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар миқдорини ошиши кальций канали блокаторларини антифлогген таъсири механизмларидан бири ҳисобланади.

Калит сўзлар: адъювант билан чақирилган артрит, кальций канали антагонистлари, гематология, цитокинлар.

Ревматоидный артрит (РА) является, одним из распространенных хронических иммунновоспалительных заболеваний, характеризующийся не только хроническим артритом, но и системным поражением внутренних органов, обуславливающие развитие осложнений и приводящие к инвалидности, и как следствие, сокращению продолжительности жизни больных[7]. Как известно, существенный прорыв в лечении связан с внедрением глюкокортикоидной и цитотоксической терапии. Однако у многих больных лечение этими группами препаратов оказалась недостаточно эффективным, более того сопровождался развитием широко спектра нежелательных реакций [6]. В последние годы в расшифровке ведущих механизмов иммуннопатогенеза РА были разработаны широкий спектр инновационных лекарственных препаратов: генно-инженерные биологические препараты, моноклональные антитела, рекомбинантные белки и другие[8]. Недостаточное эффективность и дороговизна этих препаратов были наиболее частыми причинами прекращения фармакотерапии[1]. В виду широкого спектра фармакологических эффектов НПВС является одним из наиболее часто используемых в медицинской практике группы препаратов, в том числе и при лечении РА. Однако для этой группы препаратов характерна развитие класс специфических побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек[2,5]. Выше изложенное ставит перед медицинской наукой - фармакологией создание эффективных препаратов для лечения данной патологии. Как показывают, данные литературы РА довольно часто диагностируется, у пациентов пожилого возраста, у которых наряду с основной болезни отмечается патология сердечнососудистой системы, в частности гипертоническая болезнь, аритмии, стенокардии и т.д., при которых применение блокаторов кальциевого канала является важным[9,10]. Однако, влияние антагонистов кальциевого канала на течение хронического воспалительного процесса

суставов изучено недостаточно. Поэтому оценка эффективности антагонистов кальциевого канала при РА открыло бы новые возможности повышения эффективности фармакотерапии данной патологии.

Предыдущих исследованиях проведенных нами было установлено, что антагонисты кальциевых каналов (АКК) обладают высокой противовоспалительной активностью, не уступающим по силе своего действия диклофенаку натрия - типичного представителя группы нестероидных противовоспалительных средств [13,14,15]. Однако, влияние антагонистов кальциевого канала на течение хронического воспалительного процесса суставов изучено недостаточно. Поэтому оценка эффективности блокаторов кальциевого канала при РА открыло бы новые возможности повышения эффективности фармакотерапии данной патологии.

Целью настоящей работы явилась исследование эффективности АКК на развитие адьювант индуцированного артрита (АИА).

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на половозрелых белых крысах – самцах с исходной массой 140-160 г. содержащихся в стандартных условиях вивария, прошедших карантин не менее 14 дней. Модель хронического артрита создавали путём внутрикожного введения задней лапы 0,1 мл полного адьюванта Фрейда (ПАФ) (Chondrex, Inc., USA), который содержит убитые микобактерии H37RA в концентрации 2 мг/мл суспензированные в масле предназначенной для воспроизведения воспаления суставов у крыс [12]. Развитие отека пораженных лапы контролировали с самого первого до 14 дня. Целью изучения профилактического действия препаратов после инъекции флогогена животные были распределены на несколько групп, которым ежедневно один раз вводили внутривенно АКК: в дозах амлодипин и дилтиазем 20 мг/кг, циннаризин -50 мг/кг, диклофенак натрия -10 мг/кг в течение 14 дней. До и спустя 3, 7, 10 и 14 сутки после введения препаратов были произведены измерения пораженных лап с помощью плетизмометра [11]. Через сутки после последнего введения препаратов из хвостовой вены были взяты кровь для гематологических исследований, затем под легким эфирным наркозом животные были декапитированы и собрана кровь для биохимических исследований. У крыс в сыворотках крови определяли уровень интерлейкинов ИЛ-10, ИЛ-1β, ФНО-α и СРБ на иммуноферментном анализаторе АТ-858 фирмы "Shenzhen Mindray Bio-Medical" с использованием коммерческих наборов для ИФА производства Human Diagnostics и Вектор-Бест (Россия). Рассчитывали противовоспалительную активность (ПВА) препаратов по формуле:

$$ПВА = \frac{V_{\text{кон}} - V_{\text{оп}}}{V_{\text{кон}}} \times 100 = \%$$

где, $V_{\text{кон}}$ - средний прирост объема конечности в контроле, $V_{\text{оп}}$ – средний прирост объема конечности в опыте.

Полученные результаты экспериментальных исследований обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения Biostat 2009 и представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего значения (m). За статически достоверное изменение принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждения

Индукцированное полным адьювантом Фрейнда у экспериментальных животных является классической моделью хронического воспаления суставов, РА встречающихся у людей [3]. На данном этапе работы нами в сравнительном аспекте исследована влияния амлодипина, дилтиазема, циннаризина сравнительно с диклофенаком натрия на течение АИА. Последний препарат нами выбран в связи с тем, что НПВС не потеряли своих позиций в терапии артритов [4].

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что инъекция полного адьюванта Фрейнда провоцировала у крыс выраженный воспалительный процесс. Уже на 3-и сутки после иммунизации крысы становились вялыми, агрессивными, малоподвижными, шерсть становилась тусклой, взъерошенной, снижалось потребление корма. При этом отмечалось существенное увеличение объема лапок крыс по сравнению с

исходным объемам на 256,4; 269,0; 283,6 и 290,9% соответственно через 3,7,10 и 14 сутки от начало эксперимента. Характерно, что некоторые увеличение объема лапок нами отмечено и в других суставах. Всё это свидетельствуют о развитии хронического прогрессирующего, генерализованного, иммунозависимого воспаления суставов. В отличие от этого в группе крыс превентивно получавших блокаторы кальциевого канала отмечалась менее выраженное увеличение объема опытной лапки. Так, под влиянием амлодипина по сравнению с исходным, увеличение объема лапки составляло 200,0; 205,2; 208,8 и 210,5% соответственно. В указанных сроках наблюдения индекс торможения воспаления препаратом составила 19,1; 20,9; 23,7 и 25,0%. Более выраженный фармакотерапевтический эффект нами отмечен в группе крыс получавших дилтиазем и циннаризин. Из данных таблицы 1 явствует, что индекс торможения воспаления этими препаратами на третьи сутки эксперимента составляли 28,4 и 26,2%, а через семь дней 29,7 и 27,7% соответственно. Продолжение введение дилтиазема и циннаризина приводила к нарастанию отмеченного эффекта и на 14-й день наблюдения индекс торможения воспаление равнялась 33,1 и 30,% соответственно. Аналогичное по направленности, но несколько выраженный эффект нами был констатирован в группе животных получавших профилактически диклофенак натрия. В указанных сроках наблюдения индекс торможения воспаления составляла 31,9; 33,8; 35,2 и 37,5% соответственно. Как видно из приведенных данных блокаторы кальциевых каналов оказывают тормозящие влияние на развитие РА, особенно дилтиазем и циннаризин, которые оказывают практически идентичный диклофенаку натрия профилактический эффект.

Таблица 1

Влияние антагонистов кальциевого канала и диклофенака натрия на течение адьювант индуцированного артрита (Объем лапки, см³, M±m, n=6)

Группы	Сроки исследования (дни)				
	Исходный	3	7	10	14
Контроль	0,55±0,02	1,96±0,11	2,03±0,10	2,11±0,08	2,15±0,09
		1,41±0,10	1,48±0,09	1,56±0,08	1,60±0,08
Амлодипин	0,57±0,02	1,71±0,08	1,74±0,07	1,76±0,06	1,77±0,07
		1,14±0,08	1,17±0,06	1,19±0,06	1,20±0,06
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		> 0,05	< 0,05	< 0,02	< 0,02
P ₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,01
Дилтиазем	0,60±0,02	1,61±0,12	1,64±0,11	1,65±0,11	1,67±0,10
		1,01±0,11	1,04±0,10	1,05±0,11	1,07±0,10
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,02	< 0,02	< 0,01
P ₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
Циннаризин	0,52±0,01	1,56±0,09	1,59±0,09	1,62±0,08	1,64±0,06
		1,04±0,09	1,07±0,09	1,10±0,08	1,12±0,06
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,01
P ₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,02
Диклофенак натрия	0,56±0,02	1,52±0,12	1,54±0,13	1,57±0,14	1,56±0,14
		0,96±0,13	0,98±0,14	1,01±0,15	1,00±0,15
P		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,02
P ₁		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,02

Примечание: в числителе абсолютные показатели объема лапы, а в знаменателе разница отёка по сравнению с исходным объемом.

P - различия, статистически значимо отличающиеся от исходных показателей,

P₁ - различия, статистически значимо отличающиеся по сравнению с контролем.

Как показали результаты у животных на 14-й день после инъекции ПАФ отмечается выраженные изменения в гематологических показателях(таблица 2). Так, количество лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов крови увеличилась на 172,9%; 135,8% и 64,35% соответственно, что обуславливало увеличение на 164,9% абсолютного содержания смеси

моноцитов, базофилов и эозинофилов. На этом фоне у опытных крыс количество тромбоцитов увеличилась на 51,7%, а тромбокрит - на 49,2%.

Таблица 2

Влияния антагонистов кальциевого канала и диклофенака натрия на гематологические показатели при адьювант индуцированном артрите (M±m,n=6)

Показатель Группы	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Абсолютное содержание лимфоцитов, 10 ⁹ /л	Абсолютное содержание смеси моноцитов, базофилов, эозинофилов, 10 ⁹ /л	Количество гранулоцитов, 10 ⁹ /л	Тромбоциты в абсолютных числах, 10 ⁹ /л	Тромбокрит, %
Интактная	8,72 ± 0,38	7,66 ± 0,54	1,34 ± 0,12	6,11 ± 0,47	351,20 ± 32,52	0,368 ± 0,027
Контроль P	23,80 ± 1,61 < 0,001	18,06 ± 1,63 < 0,002	3,55 ± 0,35 < 0,002	10,04 ± 0,89 < 0,02	532,95 ± 33,09 < 0,02	0,549 ± 0,025 < 0,01
Амлодипин P P ₁	12,77 ± 1,41 < 0,05 < 0,01	12,88 ± 1,22 < 0,02 < 0,05	2,66 ± 0,30 < 0,01 > 0,05	7,87 ± 0,53 > 0,05 > 0,05	482,05 ± 30,81 < 0,05 > 0,05	0,466 ± 0,017 < 0,05 < 0,05
Дилтиазем P P ₁	9,99 ± 1,02 > 0,05 < 0,001	9,41 ± 0,79 > 0,05 < 0,01	1,98 ± 0,14 > 0,05 < 0,01	6,79 ± 0,33 > 0,05 > 0,05	385,50 ± 28,86 < 0,02 < 0,02	0,404 ± 0,029 > 0,05 < 0,002
Циннаризин P P ₁	10,36 ± 1,03 > 0,05 < 0,01	9,96 ± 0,89 < 0,05 < 0,01	2,24 ± 0,17 < 0,05 < 0,02	7,47 ± 0,33 > 0,05 < 0,02	445,23 ± 25,79 > 0,05 > 0,05	0,424 ± 0,021 > 0,05 < 0,02
Диклофенак натрия P P ₁	9,12 ± 0,79 > 0,05 < 0,001	8,87 ± 0,64 > 0,05 < 0,01	1,78 ± 0,15 > 0,05 < 0,01	6,47 ± 0,33 > 0,05 < 0,02	409,07 ± 21,68 > 0,05 < 0,05	0,390 ± 0,035 > 0,05 < 0,02

Примечание: P - различия, статистически значимо отличающиеся от интактных, P₁ - различия, статистически значимо отличающиеся от контрольных

Следовательно, под влиянием ПАФ у животных развивается выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз указывающие на хроническое воспаление сочетающегося с нарушением кровообращения из-за увеличения тромбоцитов. Эти изменения были наиболее выраженными к концу 14-го дня эксперимента. Иная картина нами была выявлена в группе животных получавших АКК. Так, количество лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов по сравнению с контролем снижались на 46,3; 28,7 и 21,6% у животных получавших амлодипин, на 58,0; 47,9 и 32,4% - дилтиазем, а также на 54,6; 42,8 и 27,6% циннаризин. Примечательно, что у животных указанных групп на этом фоне отмечалась снижение абсолютного содержание смеси моноцитов, базофилов и эозинофилов соответственно на 25,1; 44,2 и 33,8%. Необходимо отметить, что указанные изменения гематологических показателей сопровождалось снижением количество тромбоцитов и тромбокрита на 9,5 и 15,1% в группе профилактически получавших амлодипин, на 16,4 и 22,7% у дилтиазем, 13,1 и 15,5% циннаризин соответственно. Как видно из приведенного материала наиболее значимые эффекты в

коррекции нарушений гематологических параметров наблюдалась у животных, получавших в профилактическом режиме дилтиазем. Указанные изменения под влиянием последнего статистически значимо не отличались от показателей групп животных превентивно получавших диклофенак натрия.

Таким образом, у животных инъекция ПАФ приводит выраженным изменениям параметров периферической крови, свидетельствующие о развитии хронического иммунного воспаления, а препараты группы АКК отчетливо устраняют их, особенно дилтиазем не отличающейся по своей фармакологической активностью от диклофенака натрия - классического препарата НПВС,

АИА у животных сопровождается выраженными изменениями гематологических показателей: выраженный лейкоцитоз с увеличением абсолютного содержания лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, базофилов. Иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, макрофаги) в очаге воспаления продуцируют биологически активные вещества - цитокины, которые реагируют силу иммунного ответа и активируют, или супрессируют функции разных клеточных элементов участвующих в реакциях иммунного воспаления[9]. Исходя, из этого в экспериментальной и клинической медицины в оценке тяжести РА и эффективности проводимых лечебных мероприятий определяют значения интерлейкинов.

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали, что при развитии аутоиммунного артрита индуцированного ПАФ отмечается существенные изменения в содержании интерлейкинов. Так, по сравнению с интактными животными у контрольных крыс уровень ИЛ-1 β увеличивается в 5,5 раза, а ФНО α в 2,3 раза, на этом фоне величина анти флагогенного интерлейкина ИЛ-10 снижается на 31,6%. Суммируя полученные результаты можно заключить, что инъекция ПАФ у крыс вызывает развитие значительной степени воспалительного процесса, на что указывает также повышение концентрации СРБ в крови в 8 раз.

В отличие от этого у животных профилактически получавших амлодипин, дилтиазем и циннаризин степень увеличения провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β была существенно низким. Так, по сравнению с нелечеными животными уровень ИЛ-1 β снижалась на 41,0; 63,8 и 58,2%, а ФНО α на 41,6; 53,1 и 57,5% соответственно. Видно, что исследуемые препараты АКК подавляют развитие хронического воспалительного процесса, о чём свидетельствует и снижение СРБ на 70,5; 77,6 и 75,5% соответственно. Подавление развития воспалительного процесса, вероятно, связано так же с увеличением противовоспалительно интерлейкина ИЛ-10 на 42,2% под влиянием амлодипина, на 47,5% дилтиазема и 45,8% - циннаризина.

Таблица 3.

Содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α и СРБ в периферической крови крыс при профилактическом действии препаратами антагонистов кальциевого канала и диклофенака натрия (M \pm m, n=6)

Показатели Группы	Доза, мг/кг	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ФНО- α , пг/мл	СРБ, МЕ/л
Интактные	-	2,51 \pm 0,21	3,52 \pm 0,25	1,43 \pm 0,12	0,96 \pm 0,11
Контроль	-	16,24 \pm 1,13	2,25 \pm 0,22	4,69 \pm 0,22	8,61 \pm 0,47
		< 0,001	< 0,02	< 0,001	< 0,001
Амлодипин	20,00	9,58 \pm 0,70	3,20 \pm 0,30	2,74 \pm 0,28	2,54 \pm 0,18
		< 0,001	> 0,05	< 0,01	< 0,001
		< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,001
Дилтиазем	20,00	5,88 \pm 0,35	3,32 \pm 0,23	2,20 \pm 0,25	1,93 \pm 0,19
		< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,01
		< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Циннаризин	50,00	6,78 \pm 0,33	3,28 \pm 0,22	2,32 \pm 0,19	2,11 \pm 0,17
		< 0,001	> 0,05	< 0,01	< 0,01
		< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001

Диклофенак натрий	10,00	3,31 ± 0,31	3,46 ± 0,23	1,74 ± 0,11	1,40 ± 0,14
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
P ₁		< 0,001	< 0,02	< 0,001	< 0,001

Примечание: P - различия, статистически значимо отличающиеся от интактных,
P₁ - различия, статистически значимо отличающиеся от контроля.

Следовательно, АКК обладают отчетливым противовоспалительным действием, механизм которого связан с изменениями образования и выделения интерлейкинов. Примечательно, что указанные препараты АКК по своей фармакологической активности существенно не уступают диклофенаку натрия. Под влиянием последней уровень ИЛ1β и ФНОα снижалась на 79,6 и 62,9%, а ИЛ-10 напротив, увеличивалась - на 53,8%. В результате которого отмечалась подавление воспаления, о чем свидетельствуют снижение СРБ на 83,7%.

Обобщая полученные результаты экспериментальных исследований следует отметить, что одним из механизмов анти флагогенного действия АКК является снижения уровня провоспалительных и увеличения противовоспалительных интерлейкинов. Необходимо иметь в виду, что полученные результаты настоящей работы указывают на необходимость пересмотра схем фармакотерапии РА у больных принимающих одновременно БКК в плане лечения сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ВЫВОДЫ.

1. Антагонисты кальциевых каналов у экспериментальных животных с адьювант индуцированным артритом отчетливо подавляют развитие хронического аутоиммунного воспаления.
2. Механизм противовоспалительного эффекта антагонистов кальциевых каналов обусловлено с подавлением образования противовоспалительных(ИЛ1β, ФНОα) и стимуляцией противовоспалительных интерлейкинов(ИЛ-10).
3. Фармакологические эффекты антагонистов кальциевых каналов находят свое убедительное подтверждение в устранении нарушений гематологических параметров и уровня С-реактивного белка.
4. Результаты настоящих экспериментальных исследований могут быть основанием для внесения изменений фармакотерапии больных с ревматоидным артритом одновременно принимающие антагонисты кальциевых каналов.

REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. Аронова Е.С., Лукина Г.В., Глухова С.И. и соавт. Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у бионаивных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения. //Терапевтический архив.-2020.- Том 92, №5.-С.39-45.
2. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. //Терапевтический архив.-2020.-Том 92, №1.-С.82-88
3. Громыко М.В., Грицук А.И. Экспериментальные модели ревматоидного артрита. //Проблемы здоровья и экологии.-2012.-Том 2, №32.-С.115-118.
4. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В. и соавт. Оценка безопасности, переносимости и эффективности первого отечественного генерика ацеклофенака у пациентов с недифференцированным артритом. //Терапевтический архив.-2020.-Том 92, №5.-С.61-68.
5. Калагова А.В., Айларова Н.Р., Панагов З.Г. НПВП- гастропатии у больных ревматоидным артритом. //Вестник науки и образования.-2019.-Том 1, №55, часть 1.-С.97-100.